Aus der Universitätskinderklinik II Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. E. Schmidt

PRIMÄRE DEFEKTIMMUNOPATHIEN IM KINDESALTER

DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von
MICHAEL HAFFNER

1981

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536504_0031

Aus der Universitätskinderklinik II Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. E. Schmidt

PRIMÄRE DEFEKTIMMUNOPATHIEN IM KINDESALTER

DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von
MICHAEL HAFFNER

1981

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf
gez.: Prof. Dr. Straßburg

Referent
gez.: Prof. Dr. Göbel

Korreferent
gez.: Prof. Dr. Goerz

Druck: aku-Fotodruck, Gleueler Str. 217,
5000 Köln 41, Tel. 43 72 57

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1	Einleitung	1
2	Vorgänge bei der Immunabwehr	3
3	Störungen der spezifischen Immunität	6
3.1	Die Antikörper und die zellgebundene Immunität	6
3.2	Störungen vorwiegend in der B-Lymphocytenreihe	18
3.2.1	Transitorische Hypogammaglobulinämie im Säuglings- und Kleinkindesalter	18
3.2.2	Panhypogammaglobulinämien	23
3.2.2.1	Kongenitale und sogenannte "erworbene" Hypogammaglobulinämien (Agammaglobulinämien)	23
3.2.2.2	Hypogammaglobulinämie als Folge eines Transcobalamin-II-Mangels	30
3.2.3	Veränderungen innerhalb der Immunglobulinklassen	31
3.2.3.1	Selektiver IgA-Mangel	32
3.2.3.1.1	Selektiver Mangel des Serum-IgA	34
3.2.3.1.2	Fehlen der Sekretionskomponente und/oder des Sekret-IgA	41
3.2.3.2	IgM-Mangel	43
3.2.3.3	Immunglobulinstörung mit Hyperimmunglobulinämie M	46
3.2.3.4	Variable Immunstörungen mit veränderten Immunglobulinen	49
3.2.3.5	Störungen in der Synthese der L-Ketten	54
3.3	Störungen der T-Lymphocytenreihe und kombinierte Störungen der T- und B-Lymphocytenreihen	56
3.3.1	Kongenitale Thymusaplasie bzw. -hypoplasie (DiGeorge-Syndrom)	56
3.3.2	(Purin-) Nukleosidphosphorylasemangel	62
3.3.3	Chronische mukokutane Candidiasis	69

		Seite
3.3.4	Immunmangel bei der Ataxia teleangiectatica (Louis-Bar-Syndrom)	72
3.3.5	Immunstörung mit Thrombocytopenie und Ekzem (Wiskott-Aldrich-Syndrom)	82
3.3.6	(Schwere) kombinierte Immundefekte	88
3.3.6.1	Schweizer Form	89
3.3.6.1.1	Therapie der kombinierten Immundefekte (einschließlich einer Beschreibung möglicher Transplantationsverfahren)	94
3.3.6.2	Adenosindesaminasemangel	99
3.3.6.3	Thymusdysplasie mit variablen Immunglobulinkonzentrationen (Nezelof-Syndrom)	105
3.3.6.4	Immundefekte und kurzgliedriger Zwergwuchs (einschließlich der Knorpel-Haar-Hypoplasie)	109
3.3.6.5	Retikuläre Dysgenesie	113
3.3.6.6	Andere Formen der kombinierten Immundefekte	115
3.4	Weitere Störungen innerhalb der spezifischen Immunität	120
3.4.1	Episodische Lymphopenie mit Lymphocytotoxin (Immunologische Amnesie)	120
3.4.2	Hypogammaglobulinämie bei gleichzeitigem Thymom	123
3.5	Zusammenfassung der Defekte innerhalb der spezifischen Immunität	125
4	Störungen der unspezifischen Immunität	128
4.1	Die normale Phagocytose	128
4.1.1	Entwicklung des phagocytierenden Systems	132
4.2	Das Komplement- und Properdinsystem	133
4.3	Störungen der Phagocytose	141
4.3.1	Angeborene oder erbliche Neutropenien (einschließlich der Immunneutropenien, der zyklisch auftretenden Neutropenien, der familiären Agranulocytose und der chronischen Neutropenien)	141

		Seite
4.3.2	Die progressiv septische Granulomatose (einschließlich dem Glukose-6-Phosphat-dehydrogenasemangel der Leukocyten)	150
4.3.3	Die lipochrome Histiocytose	164
4.3.4	Myeloperoxidasemangel	167
4.3.5	Chediak-Higashi-Syndrom	170
4.3.6	Syndrome mit Hyperimmunglobulinämie E (einschließlich dem Job- bzw. Hiob-Syndrom)	177
4.3.7	Weitere Störungen der Leukocytenbeweglichkeit	182
4.3.7.1	Dysfunktion der kontraktilen Aktinelemente der neutrophilen Granulocyten	184
4.3.7.2	Abgeschwächte chemotaktische Beweglichkeit durch einen Seruminhibitor	185
4.3.7.3	Pelger-Huëtsche Kernanomalie und abgeschwächte chemotaktische Beweglichkeit	187
4.3.8	Fehlen oder Defekt des Tuftsins	188
4.3.9	Sonstige Phagocytosestörungen	193
4.3.10	Zusammenstellung der Phagocytosestörungen	194
4.4	Störungen des Komplement- und Properdinsystems	196
4.4.1	C1-Defekte	196
4.4.1.1	C1q-Mangel (meist als Begleiterscheinung bei anderen Immundefekten)	196
4.4.1.2	C1r-Mangel	199
4.4.1.3	C1s-Mangel	201
4.4.1.4	C1-Inhibitormangel (Hereditäres angioneurotisches Ödem)	202
4.4.2	C4-Mangel	207
4.4.3	C2-Mangel	210
4.4.4	Veränderungen des 3. Komplementfaktors	213
4.4.4.1	C3-Mangel	213
4.4.4.2	C3-Hyperkatabolismus vom Typ I (C3b-Inaktivatormangel)	215
4.4.4.3	C3-Hyperkatabolismus vom Typ II	217
4.4.5	C5-Defekte	219
4.4.5.1	C5-Mangel	219

		Seite
4.4.5.2	Opsonisierungsdefekt mit C5-Dysfunktion (Seborrhoisches Ekzem Leiner)	221
4.4.6	C6-Mangel	225
4.4.7	C7-Mangel	227
4.4.8	C8-Mangel	229
4.4.9	C9-Mangel	230
4.4.10	Kombinierte Defekte im Komplementsystem	231
4.4.11	Störungen im Properdinweg	232
4.4.12	Zusammenstellung der Störungen im Komplementsystem	234
5	Sonstige Störungen	237
5.1	Immundefekt bei Milzagenesie oder -hypoplasie	237
5.2	Alpha-1-Antitrypsinmangel	241
5.3	Angeborene Atransferrinämie	245
6	Immunstörungen als Begleiterscheinung bei angeborenen Syndromen	247
6.1	Morbus Down (Mongolismus)	247
6.2	Zinsser-Engman-Cole-Syndrom (Kongenitale Dyskeratose)	250
6.3	Bloom-Syndrom	252
6.4	Shwachman-Syndrom (Syndrom mit kongenitaler Pankreasinsuffizienz, Knochenmarkshypoplasie einschließlich Neutropenie und anderen Symptomen)	254
6.5	Immunstörungen bei der Mannosidose	256
6.6	Immunstörungen beim Schwartz-Jampel-Syndrom	258
6.7	Immundefekt bei gleichzeitigem Situs inversus, Bronchiektasen und Nasennebenhöhlenveränderungen (Kartagener-Syndrom/ Chandra-Syndrom)	259
6.8	Immunstörungen beim Exomphalos-Makroglossie-Gigantismus-Syndrom (Beckwith-Wiedemann-Syndrom)	261
6.9	Immunstörungen bei der Akrodermatitis enteropathica	262
6.10	Tabellarische Zusammenfassung des Kapitels	264

		Seite
7	Diagnostik der Immundefekte	265
7.1	Untersuchungsgänge im B-Zellsystem	267
7.2	Untersuchungsgänge bei vermuteter Störung der zellgebundenen Immunität (T-Zellsystem)	271
7.3	Untersuchungen im Phagocytose- und Komplementsystem	274
7.3.1	Der Nitroblau-Tetrazolium-Reduktionstest	276
7.4	Anwendung der diagnostischen Möglichkeiten	278
8	Therapie	280
8.1	Gammaglobulingabe	285
8.2	Tabellarische Therapieübersicht der Störungen innerhalb der spezifischen Immunität	287
9	Häufigkeit und Verteilung der Immundefekte und Beziehung zu HLA-Typen oder Chromosomenanomalien	289
10	Autoimmunerkrankungen, Atopien und Malignome	292
10.1	Autoimmunerkrankungen und Atopien	292
10.2	Malignomhäufigkeit bei Patienten mit primären Immundefekten	295
11	Literaturverzeichnis	298
12	Stichwörterverzeichnis	409

A b k ü r z u n g s v e r z e i c h n i s

ADA	Adenosindesaminase
ADP	Adenosindiphosphat
AFP	Alpha-Fetoprotein
AG-AK-Komplex	Antigen-Antikörper-Komplex
α_1-AT	Alpha-1-Antitrypsin
ALS-Syndrom	Abt-Letterer-Siwe-Syndrom
AMP	Adenosinmonophosphat
APRT	Adenin-Phosphoribosyltransferase
AT	Ataxia teleangiectatica
ATP	Adenosintriphosphat
B-Lymphocyten	Bursa-Äquivalent-abhängige Lymphocyten
C	Komplement(faktor)
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
cCTP	zyklisches Cytidintriphosphat
CEA	karzino-embryonales Antigen
CFC	koloniebildende Zellen (colony forming cells)
CFI	Inaktivator der chemotaktischen Faktoren
CFU	Koloniebildungseinheiten (colony forming unit)
CFU-C	colony forming unit in culture
CFU-L	colony forming unit, lymphocytic
CFU-S	colony forming unit in spleen
CGD	progressiv septische Granulomatose (chronic granulomatous disease of childhood)
cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat
CHH	Knorpel-Haar-Hypoplasie
CHS	Chediak-Higashi-Syndrom
CID	kombinierter Immundefekt (combined immunodeficiency)
cIg	cytoplasmatisches Immunglobulin
CMC	chronische mukokutane Candidiasis
$C\overline{n}$	enzymatisch wirksame(r) Komplementfaktor(en)
Con A	Concanavalin A
CSA	Koloniebildungsaktivität (colony stimulating activity)
CSF	Koloniebildungsfaktor (colony stimulating factor; Granulopoetin?)

dATP	Desoxyadenosintriphosphat
dGTP	Desoxyguanosintriphosphat
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DNCB	2,4-Dinitrochlorbenzol
EAC-Test	Testreaktion von B-Lymphocyten mit Erythrocyten-Antikörper-Komplement-Komplexen
EACA	Epsilon-Aminokapronsäure
E-Rosettentest	Rosettenbildung mit Hammelerythrocyten (T-Lymphocytentest)
Fc	C-terminaler Anteil des IgG-Moleküls
Gm	(Gamma marker) Merkmale auf den H-Ketten der IgG-Moleküle
G-6-PD	Glukose-6-Phosphatdehydrogenase
GSH	Glutathion
GSSG	Glutathiondisulfid
GTP	Guanosintriphosphat
GvH-Reaktion	Graft-versus-Host-Reaktion (Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion)
HANE	hereditäres angioneurotisches Ödem (C1-Inhibitormangel)
HGPRT	Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase
HLA	Antigendeterminanten menschlicher Leukocyten
HMP-Weg	Hexosemonophosphatweg
IgA	Immunglobulin A
IgD	Immunglobulin D
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IU	internationale Einheit
LDCF	lymphocytenabhängiger, chemotaktischer Faktor
LE	Lupus Erythematodes
MIF	Makrophagenhemmfaktor (Migrationsinhibitorfaktor)
MLC	Lymphocytenmischkultur
MPO	Myeloperoxidase
NAD^+	Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid
$NADP^+$	Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat
NBT-Test	Nitroblau-Tetrazolium-Reduktionstest

NLH	nodulär-lymphatische Hyperplasie
NP	(Purin-) Nukleosidphosphorylase
PHA	Phythämagglutinin
PMN	polymorphkerniger neutrophiler Granulocyt
PWM	Pokeweed Mitogen
Rad	radiation-absorbed-dose (Energiedosis)
RIA	Radioimmunassay
SCID	schwerer kombinierter Immundefekt (severe combined immunodeficiency)
sIg	Oberflächenimmunglobulin
TC	Transcobalamin
T-Lymphocyten	thymusabhängige Lymphocyten
WAS	Wiskott-Aldrich-Syndrom
ZEC-Syndrom	Zinsser-Engman-Cole-Syndrom

1 Einleitung

Vor Einführung der Antibiotika waren Infektionen die häufigste Todesursache im Kindesalter. Heute tritt diese Ursache hinter den durch Mißbildungen, bösartigen Erkrankungen und Unfällen bedingten Todesfällen zurück. Die Zahl der an Infektionen versterbenden Kinder würde weiter gesenkt werden, wenn die an primären Immunstörungen leidenden Kinder rechtzeitig erkannt und effektiv behandelt werden könnten. Bei diesen Kindern ist nicht die Resistenz der Erreger gegen Antibiotika herabgesetzt, sondern es besteht eine Abwehrschwäche der Patienten.

Seit Bruton 1952 den angeborenen Antikörpermangel beschrieb, sind in fast drei Jahrzehnten zahlreiche neue oder auch bereits bekannte Krankheitsbilder - wie z. B. das Wiskott-Aldrich-Syndrom - als sogenannte primäre Defektimmunopathien erkannt worden. Ziel dieser Arbeit ist es, eine Bestandsaufnahme der primären Störungen der spezifischen und unspezifischen Immunität im Kindesalter zu geben. Neben den Störungen der B- und T-Lymphocyten werden auch solche der Phagocytose, des Komplement- oder Properdinsystems und Immunstörungen als Begleiterscheinung angeborener oder vererbter Syndrome beschrieben. Sekundäre Immundefekte als Folge von Viruserkrankungen, malignen Neubildungen oder anderen Ursachen werden hier nicht behandelt.

Die Einteilung der Defekte erfolgte nach pathophysiologischen und klinischen Gesichtspunkten. Eine Gliederung nach der anatomischen Lokalisation der Störung ist nicht durchführbar, da Korrelate, wie z. B. das Bursa-Äquivalent, im Augenblick beim Menschen noch nicht bestimmt sind. Bei kombinierten Immundefekten erfolgte die Zuordnung nach der Partialstörung, der nach bisheriger Kenntnis die wesentliche Krankheitsursache zukommt. So werden Hyper-IgE-Syndrome mit abgeschwächter Chemotaxis unter den Phagocytosestörungen aufgeführt, da nicht die Hyperimmunglobulinämie E, sondern eben die gestörte Chemotaxis der neutrophilen Granulocyten klinisch im Vordergrund steht.

In den folgenden Kapiteln werden die Krankheitsbilder sowie die entsprechenden diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten vorgestellt. Das Ziel unserer Beschreibung ist eine rechtzeitige Erkennung und eine effektive Behandlung der betroffenen Patienten, da Immunstörungen einerseits zum Teil heute ursächlich behandelt werden können, andererseits da eine frühzeitige Diagnosestellung bessere Therapiemöglichkeiten zuläßt. So ist zum Beispiel bekannt, daß im 1. Lebenshalbjahr durchgeführte Knochenmarkstransplantationen wesentlich erfolgreicher verlaufen.

Wünschenswert wäre außerdem eine gezielte Untersuchung aller Patienten mit Impfkomplikationen, da in dieser Personengruppe eine erhöhte Häufigkeit von Immunstörungen anzunehmen ist, sowie ein nationales Register aller diagnostizierten primären Defektimmunopathien, wie es z. B. in den USA und in Japan existiert.

2 Vorgänge bei der Immunabwehr

Der menschliche Organismus kann auf einen Antigenreiz mit einer spezifischen und einer unspezifischen Immunantwort reagieren. Die Fähigkeit zur spezifischen Immunität ist an die Lymphocyten gebunden und wird in eine humorale und eine zellgebundene Form unterteilt.

Da die humorale Reaktion, also die Bildung spezifischer Antikörper, bei Vögeln von der Bursa Fabricii abhängt und die zellgebundene Immunität bei Vögeln und Säugetieren vom Thymus beeinflußt wird, unterteilt man die Lymphocyten in B- (Bursa-Äquivalent-abhängige) und T- (thymusabhängige) Lymphocyten. Das Bursa-Äquivalent wurde zunächst im lymphatischen Gewebe des Darmes vermutet; inzwischen deuten Hinweise auf die fetale Leber (496) und das adulte Knochenmark (1) als Ort der B-Lymphocytenreifung.

Als thymusabhängige Areale des peripheren lymphatischen Gewebes werden die von den T-Lymphocyten besiedelten, parakortikalen Zonen der Lymphknoten, die periarteriolären Lymphscheiden der Milz und die interfollikulären Areale des darmassoziierten lymphoiden Gewebes bezeichnet. Im Gegensatz dazu stehen die von den B-Lymphocyten besiedelten, thymusunabhängigen bzw. Bursa-Äquivalent-abhängigen Anteile. Dazu zählen vor allem die Follikel des lymphatischen Gewebes.

Die Antikörperbildung kann unter Mithilfe von Makrophagen (Antigenaufbereitung) und T-Lymphocyten (Helferzellen) beginnen. Zuerst wird IgM, später IgG produziert. Meist synthetisieren die Endstufen der B-Lymphocytenreihe, die Plasmazellen, nur einen H-Ketten- (gamma, my, alpha usw.) und einen L-Ketten-Typ (kappa oder lambda) als Antikörperbaustein.

Manche Partikel mit antigener Eigenschaft (Viren, Pilze, einige Bakterienstämme, Tumorzellen) werden ohne das B-Zellsystem von den T-Lymphocyten inaktiviert. Dies geschieht durch direkten Kontakt oder unter Zuhilfenahme löslicher Mediatoren (Lymphokine wie Lymphotoxin, Interferon, Makrophagenhemmfaktor (MIF) usw.).

Der unspezifische Teil der Immunabwehr (z. B. Komplementsystem, Granulocyten, Makrophagen) wirkt entweder selbständig oder assistierend beim Inaktivieren oder Abtöten eingedrungener Erreger oder Partikel mit.

Die Abbildung 1 (nächste Seite) soll eine schematische Darstellung der Vorgänge innerhalb der spezifischen Immunabwehr geben.

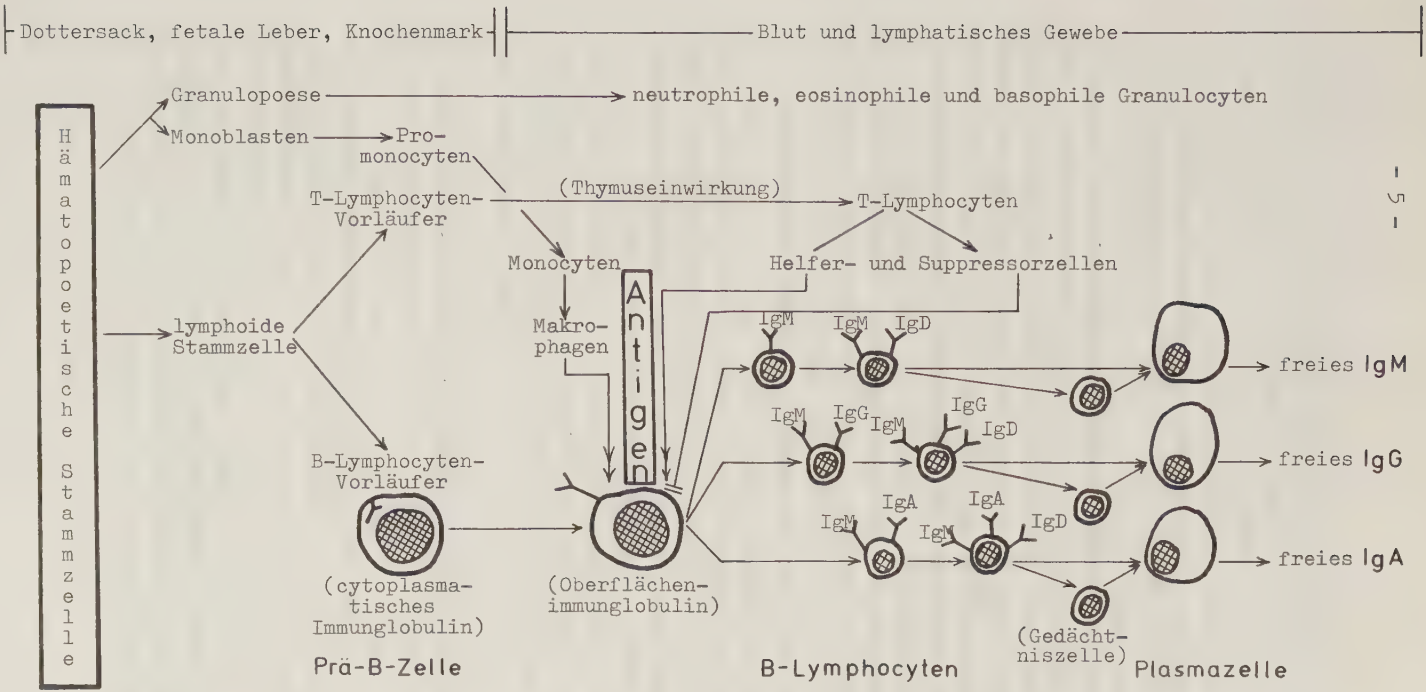


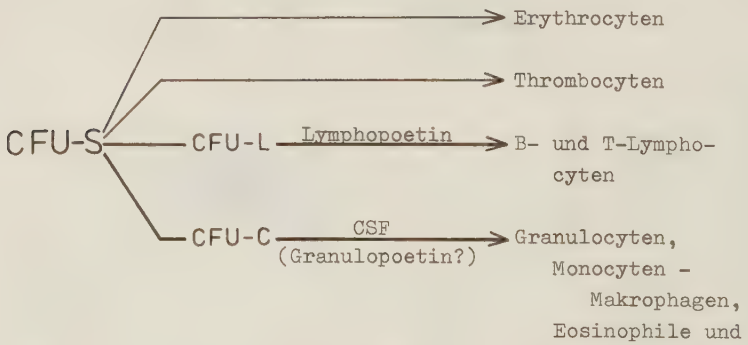
Abb. 1: Entwicklung der Immunreaktionen (modifiziert nach 121)

3 Störungen der spezifischen Immunität

3.1 Die Antikörper und die zellgebundene Immunität

In den mesenchymalen Blutinseln des embryonalen Dottersackes entstehen die hämatopoetischen Stammzellen etwa zum Ende des 1. und am Anfang des 2. Embryonalmonats. Sie sind pluripotent und bilden - postnatal hauptsächlich im Knochenmark - die Vorläufer der Erythrocyten, Leukocyten und Thrombocyten. Die Stammzellen (CFC = colony forming cells) können als sogenannte CFU-S (colony forming unit in spleen) nach Infusion von Knochenmark in letal bestrahlte Mäuse und nach erfolgreicher hämatopoetischer Rekonstitution durch Bildung von Milzkolonien nachgewiesen werden. Jede Kolonie resultiert aus der klonalen Proliferation einer einzigen Stammzelle.

Aus den undeterminierten Stammzellen entstehen determinierte Zellen, die ein begrenztes Proliferationspotential und eine begrenzte Differenzierungskapazität besitzen.



CFU-L = colony forming unit, lymphocytic
CFU-C = colony forming unit in culture
CSF = colony stimulating factor

Als Regulator der Differenzierung gilt das Lymphopoetin und der CSF (Granulopoetin?), der die sogenannte CSA (colony stimulating activity) besitzt (s. auch die Literaturstellen 20 und 113). Über die Vorläuferzellen (CFU-L) entwickeln sich die B- und T-Lymphocyten. Daneben werden auch andere Lymphocytensubpopulationen postuliert (z. B. Killerzellen, natürliche Killerzellen, L-Zellen; s. Literaturstelle 199). Diese können allerdings bisher durch standardisierte Testverfahren nicht erfaßt werden. Manche Autoren zählen die Killerzellen zu den T-Lymphocyten. Lymphocyten, die weder als B- noch als T-Zellen eingeordnet werden können, bezeichnet man als Null-Lymphocyten (etwa 10 %). Eine Übersicht über Eigenschaften der bekanntesten Subpopulationen soll die Tabelle 1 vermitteln (s. Seite 10). In ihr werden allgemeine Charakteristika und die Verteilung von Rezeptoren und Oberflächendeterminanten aufgeführt.

Die T-Lymphocyten sind verantwortlich für die zellgebundene Immunität, die Reaktion vom verzögerten Typ, die Transplantatabstoßung und die Helfer- oder Suppressorfunktion (454) bei der Antikörpersynthese. Dagegen tragen die B-Lymphocyten die Funktion der Antikörperproduktion, die hauptsächlich zur Abwehr bakterieller Erreger benötigt wird. Den Killerzellen wird eine cytotoxische Aktivität gegen Zielzellen zugeschrieben, an die spezifische IgG-Antikörper gebunden sind (antibody-dependent cellular cytotoxic (ADCC) reaction).

In der B-Lymphocytenreihe treten zuerst Zellen auf, die intrazelluläres IgM und noch keine Oberflächenimmunglobuline besitzen. Diese Prä-B-Zellen sollen im adulten Knochenmark etwa 0,6 % der kernhaltigen Zellen ausmachen (121). Daraus entwickeln sich B-Lymphocyten und Plasmazellen, die an ihrer Oberfläche entweder nur IgM oder IgM und IgD oder IgM, IgG und IgD oder IgM, IgA sowie IgD tragen (Literaturstelle 381; vgl. Abbildung 1, Seite 5). Das sezernierte IgM ist die charakteristische Antikörperklasse in der Frühphase der Immunantwort und kann darüberhinaus durch eine Messung der IgM-Serumkonzentration am 1. Lebens-

tag Hinweise auf pränatal stattgefundene Infektionen geben (661). Zu beachten ist allerdings, daß die IgM-Konzentration nicht in jedem Fall als kindliche Reaktion auf einen Infektionsreiz gewertet werden kann, da ungeborene Kinder mütterliches IgM besitzen (733) und dies zum Zeitpunkt der Geburt noch nicht völlig katabolisiert ist.

Prä-B-Lymphocyten sind im Knochenmark bereits in der 9. Schwangerschaftswoche nachweisbar. Eine IgM-Produktion wird von der 11. Woche an beobachtet. Während die IgG-Synthese kurz danach erstmalig erfolgt (ab der 12. Woche), tritt die IgA-Synthese erst wesentlich später ein (ab der 20. oder 30. Woche). Durch einen passiven und aktiven Transfer des mütterlichen IgG wird die maternale IgG-Serumkonzentration vom Feten etwa in der 37. Schwangerschaftswoche erreicht und zum Geburtstermin sogar überschritten. Serum-IgA tritt in der Regel erst nach der Geburt auf, Sekret-IgA in der Tränenflüssigkeit und im Speichel etwa von der 3. Lebenswoche ab. Die Sekretionskomponente erscheint dagegen bereits bei Neugeborenen im Urin und im Speichel.

Etwa in der 8. Woche wandern die Vorläufer der späteren T-Lymphocyten in den Thymus ein, differenzieren sich hier und infiltrieren dann über den Blutstrom den sogenannten thymusabhängigen Teil des lymphatischen Gewebes (parakortikale Anteile der Lymphknoten und periarterioläre Scheiden der Milz). Das T-Zellsystem ist im Gegensatz zum B-Zellsystem, das erst nach der Geburt vollständig ausreift, bereits am Ende des 3. Embryonalmonats ausdifferenziert.

Ein E-Rosettentest ermöglicht die Beurteilung der Rosettenbildung durch T-Lymphocyten nach Inkubation peripherer Blutlymphocyten mit Hammelerythrocyten. Der EAC-Rosettentest (Nussenzweig-Test) wird zur Bewertung der Reaktion von B-Lymphocyten mit Erythrocyten-Antikörper-Komplement-Komplexen angewendet (113). Bei Anwendung der beiden Verfahren zeigt sich, daß zum Zeitpunkt der Geburt der prozentuale Anteil der T-Lymphocyten im peripheren Blut geringer und der der B-Lymphocyten verhältnismäßig größer als

bei älteren Kindern oder Erwachsenen ist (50 % : 26 % statt 64 % : 17 %; s. Literaturstelle 200). Da nach der Geburt eine Lymphocytose vorherrscht, ist die absolute Zahl der T-Lymphocyten allerdings höher als die der Vergleichsgruppe.

Einige Eigenschaften der Immunglobuline bzw. die altersabhängigen Mittelwerte der Serumkonzentrationen wurden in den Tabellen 2 und 3 auf den folgenden Seiten zusammengefaßt. Die Serumkonzentrationen der Immunglobuline wurden außerdem in den Abbildungen 2a - c (Seite 15 - 17) mit ihren Mittelwerten und Variationsbreiten dargestellt.

Tab. 1: Charakteristika der Lymphocytensubpopulationen (lt. Literaturstelle 56/71/113/199)

	T-Lymphocyten	B-Lymphocyten	Killerzellen ($^{+}$)
Rezeptor für Hammelerythrocyten	+	-	-
Humanes T-Lymphocytenantigen	+	-	-
Humanes B-Lymphocytenantigen	-	+	-
Rezeptor für komplementgebundenes IgM-Fc	+ ($T\mu$)	+	-
IgG-Fc	+ ($T\gamma$)	+	+
IgA-Fc	+ ($T\alpha$)	-	-
Rezeptor für IgG-Fc	- ($^{++}$)	+	+
Rezeptor für C4b	-	+	+/-
Rezeptor für C3b ($^{+++}$)	- ($^{++++}$)	+	+/-
Membrangebundene Immunglobuline	- ($^{++++}$)	+	-

+ = vorhanden
- = nicht vorhanden
$T\mu$ = Helferzellen
$T\gamma$ = Suppressorzellen
Fc = Fragment der Immunglobuline (Anteil der H-Ketten)
C4b = Fragment des 4. Komplementfaktors
C3b = Fragment des 3. Komplementfaktors

($^{+}$) Von manchen Autoren werden die Killerzellen der T-Lymphocytensubpopulation zugerechnet.
($^{++}$) Lt. Flad (199): +
($^{+++}$) Immunadhärenzrezeptor (69)
($^{++++}$) Lt. Moretta u. a. (454) tragen T-Lymphocyten vereinzelt (unter 1 %) Rezeptoren für C3 bzw. Immunglobuline an der Oberfläche.

Fortsetzung der Tab. 1: Charakteristika der Lymphocytensubpopulationen

	T-Lymphocyten	B-Lymphocyten	Killerzellen
Prozentualer Anteil am peripheren Blut	50 - 80 (+) (Tμ 51) (Tγ 9) (Tα 6)	10 - 30 (+)	(8 - 10)
Prozentualer Anteil im Lymphknoten	80	20	(+)
Prozentualer Anteil in der Milz	65	35	+++
Prozentualer Anteil im Knochenmark	5 - 10		+++
Prozentualer Anteil im Thymus	90 - 98		(+)
Transformation nach PHA-Stimulation	+	-	
Transformation nach Concanavalin-A-Stimulation	+	-	
Transformation nach PWM-Stimulation	+	+	
Durchmesser der Zellen in μm	4 - 5	5,1 - 6,4 (++)	
Mikrovilli an der Zelloberfläche	(+)	+++	
Strahlensensibel	+ (Tμ: -/Tγ: +)	+++	

(+) u. a. abhängig vom Meßverfahren

(++) lt. Literaturstelle 113; nach anderen Angaben (71) sind die B-Lymphocyten die kleineren Zellen

Klasse	IgG				Serum-IgA		IgM	IgD	IgE
Unterklasse	IgG_1	IgG_2	IgG_3	IgG_4	IgA_1	IgA_2			
Molekulargewicht (Dalton)	150.000 - 160.000				160.000 und mehr (Polymere)		890.000 - 900.000	150.000 - 184.000	190.000 - 196.000
Sedimentationskonstante (S)	7				6,5 - 17		19	6 - 7	8,2
Konzentration im Normalserum Erwachsener (mg/100 ml) (+)	800	300	100	40	250	20	♂ 125 ♀ 160	3	< 0,03 (++)
Schwankungsbereich (mg/100 ml)	1.250 ± 270				280 ± 70		± 35	0,3 - 40	0,001 - 0,1
Gesamtbestand (mg/kg Körpergewicht)	500				100		40	1	< 0,01
Prozent der Gesamtserumkonzentration	70 - 80				10 - 15		5 - 10	< 1	< 0,01

Tab. 2: Eigenschaften der Immunglobuline (56/71/113/246/363/673/683)

(+) und (++) Die Konzentrationen sind altersabhängig (vgl. Tab. 3)

Fortsetzung der Tab. 2 (Eigenschaften der Immunglobuline)

Klasse	IgG				Serum-IgA		IgM	IgD	IgE
Unterklasse	IgG_1	IgG_2	IgG_3	IgG_4	IgA_1	IgA_2			
intravaskuläres Vorkommen vom jeweiligen Gesamtbestand (in Prozent)	45 - 48				40 - 45		80	75	50
Halbwertzeit im Serum (Tage)	23	23	8 - 16	23	5,8		5,1	2,8	1,5 - 2,4
Kohlenhydratanteil (in Prozent)	2,6 - 2,9				5 - 10		9 - 13	11 - 14	11
Plazentardurchgängigkeit	+	(+)	+	+	-		-	-	-
Komplementbindung	++	+	+++	-/(+)	-		++	-	-
Bindung an menschliche Mastzellen	-	-	-	-	-		-	-	+
Makrophagen	++	+	++	±	-		-	-	-

Erläuterung: +/++/+++ = ja (in zunehmender Stärke)
- = nein

Tab. 3: Altersabhängige Mittelwerte der Immunglobulin-serumkonzentrationen (56/113/149/266/673/684)

Lebensalter	IgG	IgA	IgM	IgE (266) IU/ml
	(in mg/100 ml)			
27. - 29. SSW (+)	520			
30. + 31. SSW	570			
32. + 33. SSW	650			
34. SSW	750			
35. SSW	860			
36. SSW	890	0	1 - 10	
37. SSW (= mütterlicher Wert	960			
38. SSW	1.050			
39. SSW	1.110			
40. + 41. SSW (149)	1.260			
Geburt	≈1.000	1	15	5
1 Monat	750	6	43	(++)
2 Monate	500	20	55	8,4 12
3 Monate	430	25	63	
4 Monate	400	28	68	14,1 17
5 Monate	430	30	73	
6 Monate	460	32	77	
7 Monate	500	34	80	
8 Monate	540	36	84	
9 Monate	580	38	87	29 33
10 Monate	630	39	89	
11 Monate	670	41	90	
12 Monate	700	43	91	
2 Jahre	850	64	108	37 48
3 Jahre	930	80	115	
4 Jahre	990	96	120	45 75
5 Jahre	1.030	110	120	
6 Jahre	1.080	116	120	
7 Jahre	1.100	125	120	
8 Jahre	1.140	136	122	45 51
9 Jahre	1.150	145	122	
10 Jahre	Erwachse-	156	125	
11 Jahre	nenwert	164	125	
12 - 15 Jahre		200	130	52 106

(+) SSW = Schwangerschaftswoche

(++) 2 Meßreihen

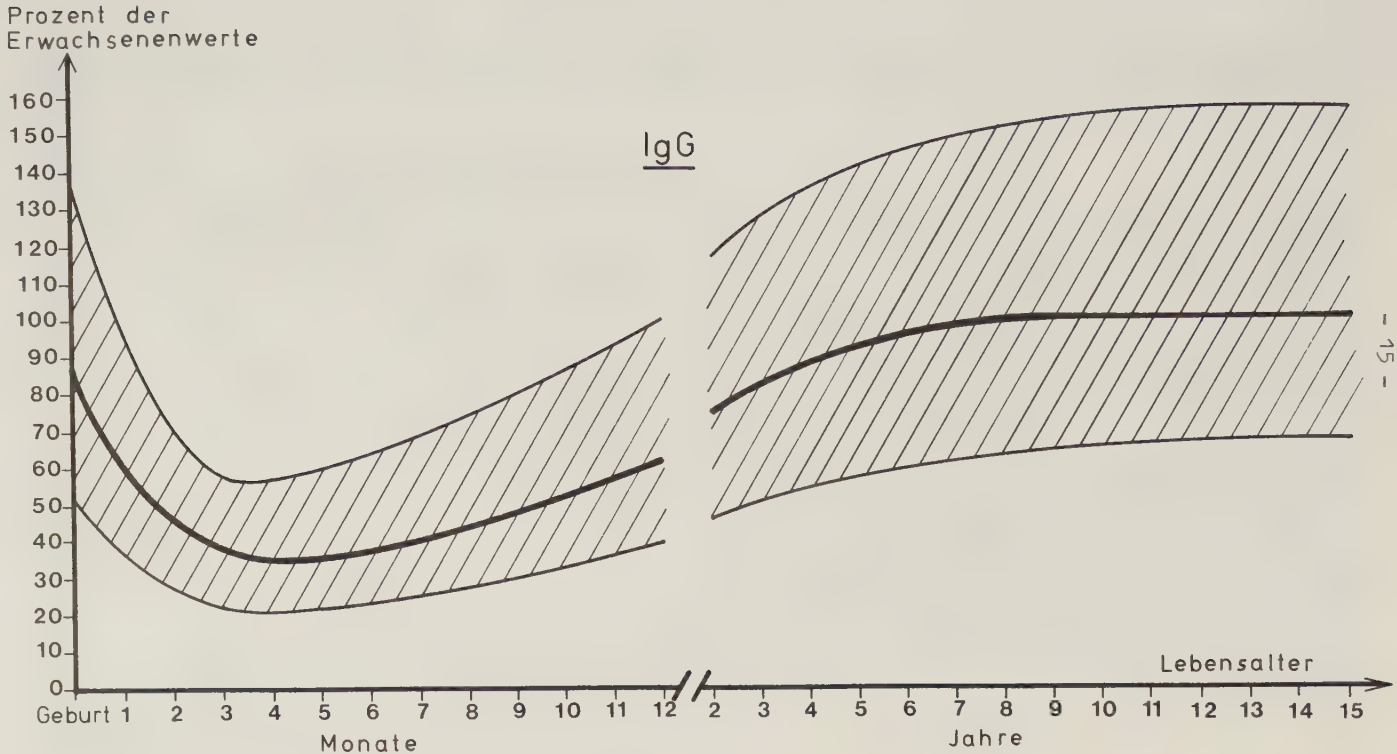


Abb. 2a: Mittlere IgG-Konzentration in Abhängigkeit vom Alter

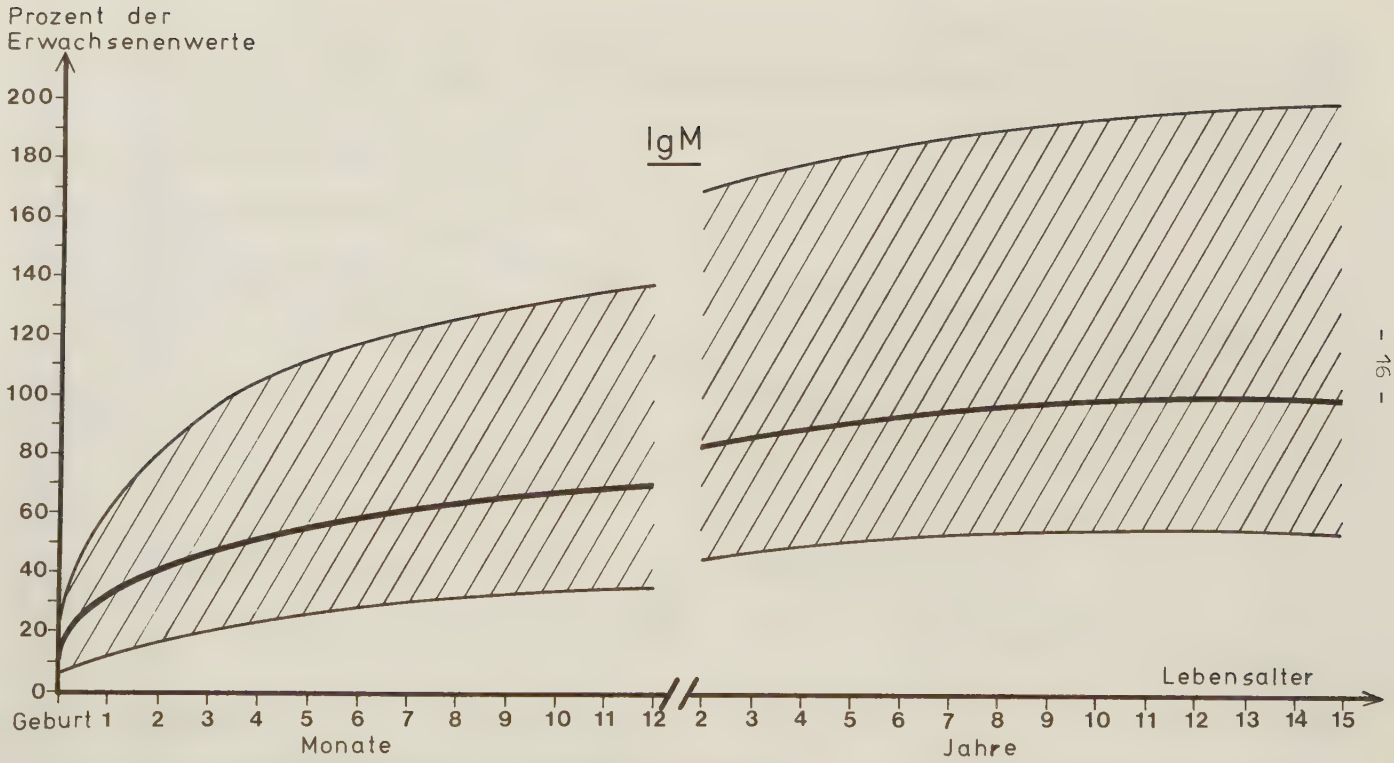


Abb. 2b: Mittlere IgM-Konzentration in Abhängigkeit vom Alter

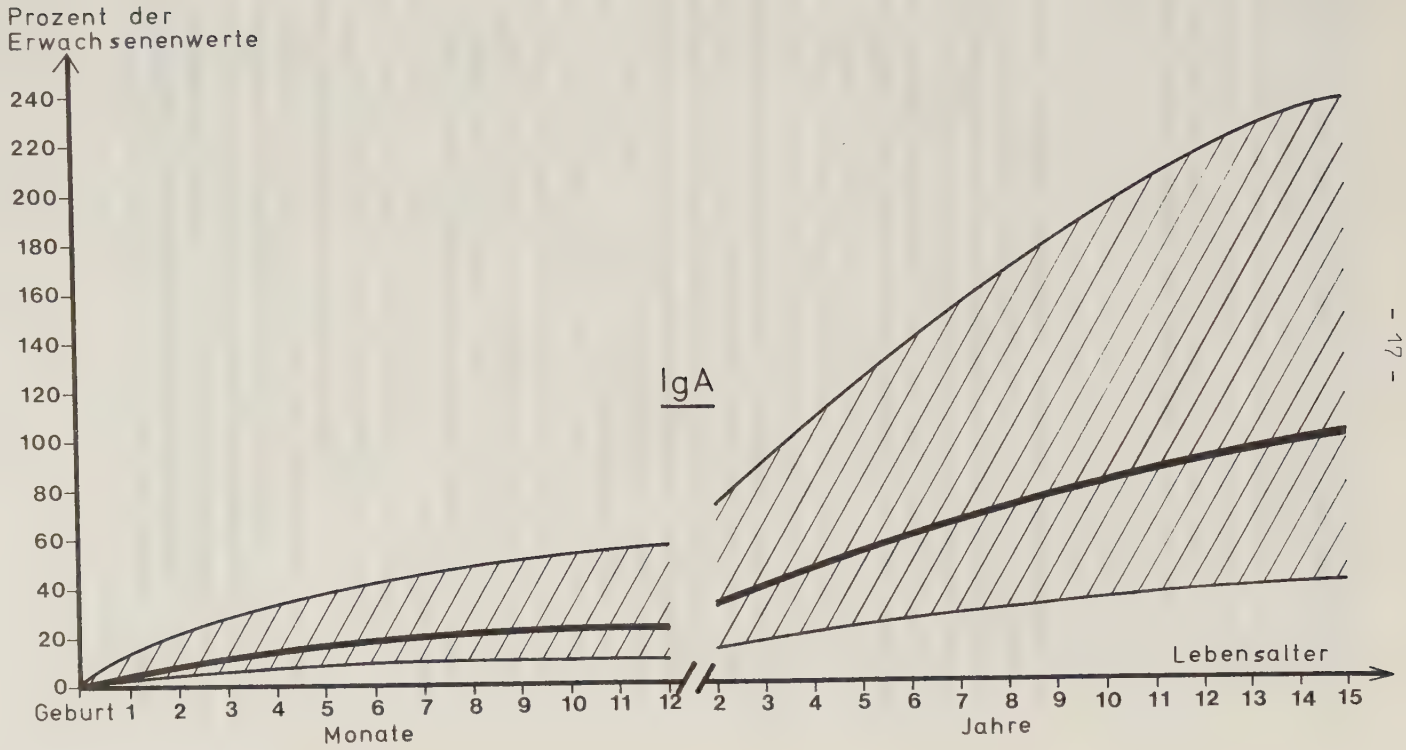


Abb. 2c: Mittlere IgA-Konzentration in Abhängigkeit vom Alter

3.2 Störungen vorwiegend in der B-Lymphocytenreihe

3.2.1 Transitorische Hypogammaglobulinämie im Säuglings- und Kleinkindesalter

Die transitorische Hypogammaglobulinämie im Säuglings- oder Kleinkindesalter ist - wie der Name bereits sagt - gekennzeichnet durch vorübergehend niedrige Immunglobulinspiegel. Diese sind für die erhöhte Infektionsneigung der betroffenen Kinder verantwortlich. Ursache der Störung ist ein Defekt im B-Zellsystem, der sich durch eine verzögert einsetzende bzw. zu geringe Antikörperproduktion zeigt.

Die von der Mutter übertragenen IgG-Antikörper fallen entsprechend ihrer Halbwertzeit ab. Im 4. Lebensmonat übersteigt normalerweise die kindliche Neuproduktion die Abbaurate, sodaß die IgG-Konzentration ansteigt. Am Ende der Säuglingsperiode, also mit einem Jahr, hat der Serum-IgG-Spiegel 60 % der Erwachsenenwerte erreicht (vgl. Tab. 3, S. 14, und Abb. 2a, S. 15).

Früher hielt man die transitorische Hypogammaglobulinämie für die häufigste primäre Immunstörung. Unter Berücksichtigung der altersentsprechenden Normwerte und der Standardabweichung tritt die transitorische Hypogammaglobulinämie allerdings doch nicht allzu oft auf.

Die in der Übersichtsliteratur so oft erwähnten Infektionen - vor allem durch grampositive Erreger - der Haut, des Respirationstraktes und der Meningen werden in der Originalliteratur seltener beschrieben. Stattdessen wurde mehrmals ein asymptomatischer Verlauf geschildert (648). Dies könnte die geringe Anzahl der entsprechenden Veröffentlichungen miterklären. Wenn eine erhöhte Infektionsneigung besteht, verschwindet diese mit der ansteigenden Immunglobulinsynthese.

Das klinische Bild der transitorischen Hypogammaglobulinämie ist sehr heterogen. Neben einem sporadischen Auftreten wurde auch das familiäre Vorkommen der Hypogammaglobulinämie beschrieben. Die Beobachtung von Tiller u. a. (648), daß bei 6 Kindern mit transitorischer Hypogammaglobulinämie in der Verwandtschaft Immunstörungen vorgekommen waren (SCID, Nezelof-Syndrom, variable Immunstörung), spricht für die familiäre Häufung.

Mietens und Bernhard (439) fanden bei 19 Kindern mit Hypogammaglobulinämie 5 ehemalige Frühgeborene. Hitzig (284) verweist aber darauf, daß Frühgeborene und normal ausgetragene Kinder nach der 14. Lebenswoche ähnlich hohe Immunglobulinkonzentrationen besitzen. Dies ist dadurch zu erklären, daß Immunglobuline bei reduzierten Konzentrationen eine verlängerte Halbwertzeit aufweisen.

Die Immunglobulinklassen werden von der verzögerten Ausreifung des B-Zellsystems unterschiedlich betroffen. Meistens ist nur das IgG reduziert (189/542/648). Beschrieben wurde aber auch eine selektive Störung der IgA- und IgG-Synthese (493/648), der IgA-, IgM- und IgG-Synthese (648) oder nur der IgA- und IgM-Synthese (493/699). Østergaard (493; siehe unten) sah eine Beeinträchtigung der Sekret-IgA-Produktion, die nach anfänglich meßbaren Werten auf Null absank, um sich vom 6. Lebensmonat an zu normalisieren bzw. die - bei einem anderen Kind - erst im 4. Lebensjahr einsetzte.

Üblicherweise entwickeln die Kinder mit transitorischer Hypogammaglobulinämie zwischen dem 6. und 24. Lebensmonat der Altersnorm entsprechende Immunglobulinspiegel. Die normale Produktion von Antikörpern kann aber auch erst später, z. B. mit 7 Jahren (493), einsetzen.

West u. a. (699) beobachteten einen Patienten mit Größenretardierung, Lungenerkrankungen, Hämoptysis und Hepatosplenomegalie (s. auch Literaturstelle 296; Patient 1), der bis zum 4. Lebensmonat mit Muttermilch und anschließend mit pasteurisierter Milch ernährt worden war. Im Serum

fanden sich bei der Untersuchung im 16. Lebensmonat Präzipitine gegen Milchproteine und es bestand anfänglich eine Hyperimmunglobulinämie. Nach dem Absetzen der Milchernährung normalisierten sich zunächst die IgG-, IgA- und IgM-Serumkonzentrationen, um dann - mit Ausnahme des weiterhin im Normbereich bleibenden IgG-Spiegels - auf einen Bruchteil der Ausgangswerte abzusinken. Diese Form, die auch bei einem anderen Patienten auftrat, wurde von West u. a. (699) im Gegensatz zum Typ der Langsamstarter ("slow starters") als "reaktiver" Typ bezeichnet.

Østergaard (493) beschrieb eine starke Reduzierung der Serum- und Sekret-IgA-Werte und eine geringere Abschwächung der IgG- und IgM-Spiegel nach einer einzigen Kuhmilchgabe in der 7. Lebenswoche. Das Kind war vorher unauffällig gewesen und - bis auf die Tage unmittelbar nach der Geburt - immer mit Muttermilch ernährt worden. Klinische Symptome im Sinne einer anaphylaktischen Reaktion traten bereits 20 Minuten nach dem Trinken der Milch auf. Nach Normalisierung aller Immunglobulinspiegel im 6. Lebensmonat wurde die Gabe von Kuhmilch von der jungen Patientin ohne Nebenerscheinungen toleriert. Möglicherweise war die Antikörperproduktion durch in den Organismus eingedrungene Faktoren (bovine Antikörper?) vorübergehend unterdrückt worden.

Die zelluläre Immunität der Kinder bleibt von der Störung wahrscheinlich unberührt. Prüfungen der Synthese und des Vorhandenseins spezieller und natürlicher Antikörper (z. B. Isohämagglutinine) ergaben trotz verringerter Immunglobulinspiegel in der Regel eine altersentsprechende Kapazität und Funktion des B-Zellsystems (542/648; vermindert lt. Literaturstelle 493). Moscatelli u. a. (456) fanden bei Kindern mit transitorischer Hypogammaglobulinämie einen verringerten Anteil immunglobulintragender B-Lymphocyten (10,6 %). In der Kontrolle betrug dieser Wert bei gesunden Kindern im Alter von 1 bis 8 Jahren 25,3 % und bei Neugeborenen 30,7 %.

Zur Pathogenese gibt es mehrere Hypothesen. Zunächst sollte man aber die transitorischen Hypogammaglobulinämien

in eine von Anfang an bestehende und in eine, nach anfänglich normaler Entwicklung, einsetzende Form unterteilen.

Für die erste Gruppe existiert die Hypothese, daß Gm-Marker (+) fetaler IgG-Moleküle bei der Mutter im Falle der Inkompatibilität eine Immunisierung mit Übertritt der mütterlichen Antikörper in den kindlichen Kreislauf auslösen. In diesem Falle sollte die Normalisierung der Verhältnisse aber zu einem früheren Zeitpunkt eintreten, da ein Persistieren der mütterlichen Antikörper im kindlichen Organismus über einen Zeitraum von ggfs. mehreren Jahren unwahrscheinlich ist. Eine andere Möglichkeit wäre der Übertritt mütterlicher B-Lymphocyten, die - zur Plasmazelle gereift - im kindlichen Organismus über längere Zeit nicht effektiv genug behindert oder ihrer Lebenszeit entsprechend die oben erwähnten, hypothetischen Anti-Ig-Antikörper bilden könnten. Im übrigen wäre auch eine Veränderung im T-Zellsystem, und zwar eine verstärkte Aktivität der Suppressor-T-Lymphocyten oder eine verminderte Aktivität der Helfer-T-Lymphocyten denkbar.

Bei einem Patienten der zweiten Gruppe wurde ein Autoantikörper gefunden, mit dessen Verschwinden sich die reduzierten Serum- und Sekret-IgA-Konzentrationen normalisierten (493).

Andere Formen der Immundefekte, wie z. B. nicht nur vorübergehende Hypogammaglobulinämien, können in der Regel durch die Bestimmung der Serumimmunglobulinkonzentrationen, insbesondere von IgA und IgM, und der Überprüfung der Fähigkeit zur Bildung spezifischer Antikörper unterschieden werden.

Die Messung der Immunglobulinkonzentrationen ist mit Hilfe von Referenzseren standardisiert worden. Die Beurteilung der in diesen Seren enthaltenen Immunglobulinmengen ist allerdings noch uneinheitlich:

(+) Gm = Gamma marker; vererbte Merkmale auf den H-Ketten der IgG-Moleküle

	lt. Humphrey und Batty (311)	lt. Savilahti und Pelkonen (567)
1 IU/ml IgG ≙	80,4 µg	91 µg
1 IU/ml IgA ≙	14,2 µg	8,8 µg
1 IU/ml IgM ≙	8,47 µg	6,0 µg

Für die IgE-Standardseren sind die Differenzen geringer (1 IU/ml IgE ≙ 2,17 bzw. 2,25 bzw. 2,42 ng/ml; s. Literaturstelle 54).

Hong (300) weist darauf hin, daß Patienten mit transitorischer Hypogammaglobulinämie auch ohne Gammaglobulingabe beschwerdefrei gedeihen können (s. auch die Literaturstellen 542 und 648). Außerdem könne die Injektion von Gammaglobulinen neben anaphylaktischen Reaktionen auch zur Synthese von gegen IgA gerichteten Antikörpern führen und so möglicherweise einen selektiven IgA-Mangel verursachen. Daneben ist ein Rückkoppelungsmechanismus denkbar, über den die zugeführten Gammaglobuline die organismuseigene Antikörpersynthese hemmen könnten (363).

In zahlreichen Fällen ist aber die Gabe von Gammaglobulinen, Frischplasma oder ausgetesteten Antibiotika zur Eindämmung der Infektionen unumgänglich. Die prophylaktische Gabe dieser Präparate ist allerdings in der Regel nicht angebracht.

3.2.2 P a n h y p o g a g a m m a g l o b u l i n ä m i e n

3.2.2.1 Kongenitale und sogenannte "erworbene" Hypogammaglobulinämien

Die früher benutzte Bezeichnung Agammaglobulinämie ist in der Regel nicht zutreffend, da bei den Patienten die Immunglobulinspiegel zwar stark vermindert sind, aber nicht vollständig fehlen. Meistens können bis zu 1/10 der Erwachsenenwerte nachgewiesen werden (55/439/699). Ein völliges Fehlen der Immunglobuline wird manchmal bei spät auftretenden, sogenannten "erworbenen" Immunstörungen beobachtet (302). Die Defekte, die alle Hauptimmunglobulinklassen (IgG, IgM, IgA) betreffen, werden hier miterwähnt, da ein Teil dieser "erworbenen" Störungen wahrscheinlich vererbt wird und die klinischen Bilder sich ähneln. Charakterisiert ist die Hypogammaglobulinämie durch die Unfähigkeit oder starke Einschränkung der Produktion spezifischer Antikörper.

Die kongenitale Hypogammaglobulinämie wurde erstmalig 1952 von Bruton (105) beschrieben. Sein Patient litt an der unter den kongenitalen Hypogammaglobulinämien relativ häufigen, X-chromosomal rezessiv vererbten Form. Heute wird diese Form zum Teil auch als Typ Bruton bezeichnet. Überträgerinnen können bisher nicht erkannt werden. Daneben existiert auch eine autosomal rezessiv vererbte und eine sporadisch auftretende Form der Hypogammaglobulinämie. Die von einem Transcobalamin-II-Mangel abhängigen Veränderungen der Immunglobulinspiegel werden im nächsten Kapitel behandelt (s. Seite 30).

Durch die von der Mutter übertragenen Antikörper werden die Patienten in den ersten Lebensmonaten geschützt. Die Infektionsneigung zeigt sich daher, im Gegensatz zu den zellgebundenen oder kombinierten Immunstörungen, erst zu einem späteren Zeitpunkt. Dieser variiert vom 2. Lebenshalbjahr bis zum 2. Teil der ersten Lebensdekade. "Erwor-

bene" Hypogammaglobulinämien können noch später manifest werden.

Die auftretenden Infektionen werden bevorzugt durch Staphylokokken, Pneumokokken, Streptokokken, Meningokokken, Pseudomonaden oder Hämophilus influenzae verursacht. Antibiotika bringen fast immer die beobachteten Konjunktivitiden, Sinusitiden, Mittelohrentzündungen, Furunkulosen, Bronchitiden, Pneumonien, Meningitiden oder Septikämien zum Abklingen. Unbehandelt entwickeln zahlreiche Patienten chronisch progressive Bronchiektasen und andere Lungenveränderungen, die mit ihren Folgeerscheinungen (Cor pulmonale) neben den Infektionen die Todesursache werden können.

Eine Häufung viraler Infektionen wird in der Regel nicht beobachtet. Ausnahmen sind Infektionen durch ECHO-Viren (86/703/707) und Komplikationen nach Poliomyelitisimpfungen (3/122). Mehrfach wurden neurologische Symptome infolge progressiv fortschreitender, destruktiver Vorgänge - möglicherweise viraler Genese - bei Patienten mit isolierten B-Zellsystemdefekten beschrieben (403/431/432). Als Ursache hierfür wird das Fehlen spezifischer, neutralisierender Antikörper angenommen.

Gelegentlich werden intestinale Malabsorptionserscheinungen auffällig. Patienten mit "erworbener" Hypogammaglobulinämie weisen in der Regel eine im ganzen mildere Verlaufsform auf.

Ein nicht geringer Teil der Patienten (bis 30 %) entwikkelt im Verlauf der Erkrankung eine Arthritis der großen Gelenke, die einer rheumatoiden Arthritis vergleichbar ist (429/569). Die klinischen Symptome werden meist als Folge einer Komplementaktivierung über den alternativen Weg gedeutet. Daneben wurden Dermatomyositiden beobachtet (707).

Maligne Entartungen, die bei Störungen des Immunsystems gehäuft beschrieben werden, sollen bei den kongenitalen Formen bei

ca. 6 % der Patienten auftreten. Spector u. a. (617) sahen allerdings lediglich eine Häufigkeit von 0,7 % (2 von 274 Patienten). Meistens werden von den Beschreibern Malignome des hämatopoetischen Systems erwähnt.

Zur Diagnose der Hypogammaglobulinämien wird zunächst die Bestimmung der Serumimmunglobulinkonzentrationen herangezogen (Immunelektrophorese; quantitative, radiale Immundiffusion). Der IgD-Spiegel ist häufig vermindert. Über die Höhe der IgE-Konzentrationen gibt es abweichende Angaben. Während sie nach Buckley und Fiscus (110) signifikant vermindert sind, geben McLaughlan u. a. (428) im unteren Normbereich angesiedelte Werte an (s. auch die Literaturstelle 259). Von der Verminderung der IgG-Konzentrationen sind alle Unterklassen betroffen (497).

Die Titration der Isohämagglutinine zeigt fehlende oder niedrige Spiegel derselben an. Einen weiteren Hinweis auf die gestörte Antikörpersynthese ergibt der positive Ausfall des Schicktestes, wenn in der Vorgeschichte des Patienten eine Diphtherieschutzimpfung vorkommt, oder als anderer Hinweis die Messung des Antistreptolysintiters (ASL), der trotz Streptokokkeninfektionen null betragen kann. Unter Anwendung der von Wedgwood u. a. (693) beschriebenen Methode kann der Titer des Bakteriophagen ØX 174 bestimmt werden und die fehlende Antikörperantwort bzw. das verzögerte Verschwinden des Phagen aus dem Blut zur Diagnose beitragen.

Die Lymphocytenzahl hilft dagegen bei der Diagnose nicht, da sie sich in der Regel im Normbereich befindet. Das T-Zellsystem ist ungestört und ermöglicht daher nach entsprechenden Untersuchungen (z. B. normaler Ausfall des PHA-Stimulationstestes) eine Abgrenzung von den kombinierten Immundefekten.

Bei einer weiter eingreifenden Diagnostik kann man auch Antigeninjektionen vornehmen und nach der Lymphknotenexstirpation aus dem betreffenden Einzugsbereich das Fehlen der Plasmazellen differentialdiagnostisch verwerten. Diese

fehlen im übrigen auch in der Milz, dem Knochenmark, dem lymphatischen Gewebe des Intestinum und im peripheren Blut. Das lymphatische Gewebe der Patienten ist hypoplastisch, kann aber durch eine Hyperplasie der retikulären Anteile eine Lymphadenopathie vortäuschen. Von der Hypoplasie scheint das lymphatische Gewebe des Gastrointestinaltraktes am ehesten verschont zu werden. In der Milz und den Lymphknoten fehlen daneben auch Lymphfollikel und Keimzentren, und ihre B-zellabhängigen Areale zeigen eine Lymphocytenverarmung (274).

Ursache der kongenitalen Hypogammaglobulinämien ist meistens eine Ausreifungsstörung der B-Lymphocytenreihe nach Differenzierung der hämatopoetischen Stammzelle zum Prä-B-Lymphocyten. Diese Prä-B-Zelle ist durch cytoplasmatisches IgM und noch fehlende Oberflächenimmunglobuline charakterisiert ($cIgM^+$, $sIgM^-$; c = cytoplasmatisch, s = surface = Oberfläche). Beim Übergang zu den kleineren B-Lymphocyten, der ohne T-Lymphocyteneinfluß stattfinden soll, tritt das leicht nachweisbare Oberflächen-IgM auf. Während dieser Differenzierung erwerben die Zellen außerdem C3b-, C3d-, Fc- und Epstein-Barr-Virus-Rezeptoren (s. auch die Literaturstelle 69).

Die Prä-B-Zellen sind bei den Patienten im normalen Umfang vorhanden (144/174/510/674) und unterscheiden sich in ihrer Morphologie nicht von denen gesunder Personen. Üblicherweise besteht eine positive Korrelation zwischen den Prä-B-Zellen des Knochenmarks und der Anzahl der zirkulierenden B-Lymphocyten. Diese Beziehung ist vor allem bei Patienten mit kongenitaler Hypogammaglobulinämie gestört. Das Fehlen der B-Lymphocyten wird sichtbar, wenn gegen humane Immunglobuline gerichtete, fluoreszierende Antikörper keine Immunfluoreszenz erzeugen, da die Oberflächenimmunglobuline der B-Lymphocyten ($sIgM^+$, $sIgG^+$, $sIgA^+$, $sIgD^+$) nicht ausgebildet sind (144/174/220/252/269/583).

Da die im Vergleich zu den Prä-B-Zellen kleineren B-Lymphocyten fehlen, verrückt bei einer Zentrifugation im Dichtegradienten mit Rinderserumalbumin (BSA = bovine serum albumin) die Lymphocytenverteilung zu den Fraktionen, die

schwerere Zellen beinhalten (220). Durch die unterschiedlich negative Oberflächenladung der B- und T-Lymphocyten in der Zellelektrophorese zeigt sich die Verarmung (meist unter 1 % der Gesamtlymphocytenzahl) der langsamer beweglichen B-Lymphocyten in einer entsprechenden Veränderung der Banden (705).

Der Erfolg einer in-vitro-Stimulation zur B-Lymphocytentransformation bei Patienten, denen im peripheren Blut die B-Lymphocyten fehlen, wird unterschiedlich beurteilt (174/583). Zum Teil sollen bei den Patienten Zellen mit Komplement- (C3-) oder IgG-Fc-Rezeptoren nachweisbar sein (269/270). Möglicherweise bedeutet das, daß der Block zwischen der Entstehung der Rezeptoren und der Entwicklung von Oberflächenimmunglobulinen liegt. Andererseits könnten Monocyten-, Makrophagen- oder "Null"-Lymphocytenbeimengungen das Untersuchungsergebnis beeinflussen, da diese Zellen ähnliche Rezeptoren tragen.

Bei Patienten mit den sogenannten "erworbenen" Hypogammaglobulinämien wurden zum größten Teil normale oder sogar erhöhte Anteile oberflächenimmunglobulintragender Zellen gefunden; das trifft auch für einige Patienten mit kongenitalen Hypogammaglobulinämien zu (220/302/382/583/586/725). In diesen Fällen scheint die Differenzierung der B-Lymphocyten zu den immunglobulinsezernierenden Plasmazellen gestört zu sein, so daß daraus ein Arrest der intrazellulär gebildeten Antikörper resultiert.

Der intra- oder extrazelluläre Mechanismus der jeweiligen Ausreifungsstörung ist unbekannt. Dasgleiche gilt auch für die Ursache des Mangels des Komplementfaktors C1q einiger Patienten (s. auch Seite 196).

Cooper u. a. (144) sahen einen Jungen mit X-chromosomal vererbter Hypogammaglobulinämie, der eine verstärkte Aktivität der Suppressor-T-Lymphocyten aufwies (s. auch die Literaturstellen 601 und 681).

Bei einer gemeinsamen Kultur aus peripheren Blutlymphocyten gesunder und betroffener Personen wurden die erwarteten

Synthese- und Sekretionsergebnisse nach PWM-Stimulation entweder stark unter- oder stark überschritten. Die Hemmung oder Steigerung betraf immer die beiden Schritte der Synthese und der Sekretion der Immunglobuline gleichzeitig (585). Fraglich ist dabei, ob es sich bei den diesen Beobachtungen zugrunde liegenden Veränderungen der Helfer- oder Suppressorzellaktivitäten um ein primäres Geschehen oder um ein sekundäres im Rahmen eines gestörten Regelkreises handelt.

Zur Therapie werden Gammaglobulingaben empfohlen, die nach Möglichkeit intravenös verabreicht werden sollten. Ziel der Therapie ist es, einen Mindest-IgG-Spiegel von 200 bis 300 mg/100 ml zu erreichen, da sich dann die Frequenz und der Schweregrad der Infektionen deutlich reduzieren lassen. Als Initialdosis werden 0,2 - 0,3 Gramm Gammaglobuline pro Kilogramm Körpergewicht genannt. Die Erhaltungsdosis beträgt etwa 0,1 g/kg/KG jede 3. bis 4. Woche. Antibiotika sollten nur zur spezifischen Behandlung eingetretener Infektionen eingesetzt werden.

Bei der Gammaglobulingabe kann es zu anaphylaktischen Reaktionen kommen, die mit Tachykardien, Atemnot, Gesichtsrötungen, Thoraxdruckgefühl oder Flankenschmerz beginnen und mit einem Kreislaufversagen enden können. Die klinische Symptomatik erklärt man sich durch IgG-Aggregate, die aufgrund einer Konfigurationsveränderung des Fc-Teils der IgG-Moleküle das Komplementsystem aktivieren sollen (53).

Ersatzweise kann Gammaglobulin statt intravenös auch intramuskulär unter Zusatz eines Lokalanästhetikum verabreicht oder Frischplasma (15 ml/kg/KG) verwendet werden (s. auch Seite 285). Das Hepatitisrisiko sollte durch vorherige serologische Untersuchungen möglichst gering gehalten werden, da Virushepatitiden bei immundefekten Patienten eine ungewöhnliche Virulenz entwickeln können (248). Auftretende Arthritiden können häufig durch Gammaglobulingaben teilweise oder vollständig zur Remission gebracht werden (499).

Zaldivar u. a. (725) berichteten über einen Therapieeffekt von Transferfaktorgaben bei einem Patienten, der im peripheren Blut zirkulierende B-Lymphocyten besaß. Ob und ggfs. inwieweit das letztere für die Wirkung eine Rolle spielte, ist unklar.
Die wichtigste Anwendung des Transferfaktors dürfte aber auch in Zukunft in erster Linie bei den T-Zelldefekten zu sehen sein.

3.2.2.2 Hypogammaglobulinämie als Folge eines Transcobalamin-II-Mangels

Im Blut wird das Cobalamin (Vitamin B_{12}) durch zwei Proteine transportiert (Transcobalamin I und II = TC I und TC II). Das zur α_1-Region gehörende TC I kommt im Serum in einer Konzentration von etwa 60 μg/l vor und das β-bewegliche TC II in einer Konzentration von etwa 25 μg/l.

Es wurden Kinder mit einem anscheinend autosomal rezessiv vererbtem TC-II-Mangel beobachtet, die neben schweren Infektionen auch megaloblastäre Anämien, Granulocytopenien, schwere Hypogammaglobulinämien mit der Unfähigkeit zur Synthese spezifischer Antikörper und Malabsorptionserscheinungen als Folge von Atrophien der Intestinalmukosa aufwiesen (241/290). Die zellgebunde Immunität war normal, Plasmazellen fehlten dagegen.

Nach mehrmaliger, intramuskulärer Injektion von 1.000 μg Vitamin B_{12} zeigte sich eine dramatische Besserung der klinischen Symptomatik innerhalb der nächsten Tage. Die Granulocytenzahlen erhöhten sich (z. B. von 400 auf 11.000/mm^3; s. 290), die megaloblastären Veränderungen verschwanden und Plasmazellen sowie normale Immunglobulinkonzentrationen wurden nachweisbar. Daraufhin wurde die Therapie mit einer oralen Vitamingabe fortgesetzt.

Das Vitamin B_{12} war immer - auch vor der Behandlung - in normaler Konzentration vorhanden. Der Defekt beruht wahrscheinlich auf einem gestörten Transport und einer gestörten Aufnahme des Vitamin B_{12} durch die Zellen, so daß vor allem schnell regenerierendes Gewebe (hämatopoetisches Gewebe, lymphoide Zellen, Darmmukosa) in der Teilungsfähigkeit (DNA-Thymidinsynthese) behindert wird.

Während der Therapie trat ein neues, ungewöhnliches Cobalamin-Transportprotein auf, das sich elektrophoretisch in der α_2-Region aufhielt und möglicherweise ein reaktiviertes, fetales Protein darstellte.

3.2.3 Veränderungen innerhalb der Immunglobulinklassen

Die früher benutzte Bezeichnung Dysgammaglobulinämie kann den Eindruck erwecken, daß einzelne Immunglobulinklassen vermindert sind und andere dafür kompensatorisch erhöht sein müssen. Da dies aber nicht zutrifft, wurde die Bezeichnung verlassen.

Ebenso ist die früher übliche Aufteilung der "Dysgammaglobulinämien" in feste Untergruppen (siehe Tabelle) nicht unproblematisch, da die Vorgänge innerhalb der Immunität nicht statisch sind und bei ein und demselben Patienten unter Umständen, je nach Zeitpunkt der Untersuchung, verschiedene "Dysgammaglobulinämie"-Typen zu diagnostizieren wären.

Früher übliche Einteilung in "Dysgammaglobulinämie"-Typen:

Typ europäische Nomenklatur	Typ amerikanische Nomenklatur	IgG	IgA	IgM	(+)
I	II	n	↓	↓	Gam
II	I	↓	↓	n - ↓	gaM
III	IV	↓	n	n	gAM
IV	III	n	↓	n - ↑	GaM
V	V	n	n	↓	GAm
VI	VI	n	n	n	GAM
VII	VII	↓	↑	n - ↓	gAm

(siehe auch die Literaturstellen 71/662 und 673)

(+) großer Buchstabe: Serumkonzentration normal oder erhöht

kleiner Buchstabe: Serumkonzentration vermindert oder nicht nachweisbar

Deshalb bezeichnet man heute diese Veränderungen in den Immunglobulinklassen im allgemeinen als variable, nicht klassifizierbare oder zum Teil auch als "erworbene" bzw. "spät auftretende" Immunstörungen. Einige Untergruppen sollen in den folgenden Abschnitten (Kapitel 3.2.3.1 bis 3.2.3.4) besonders herausgestellt werden.

3.2.3.1 Selektiver IgA-Mangel

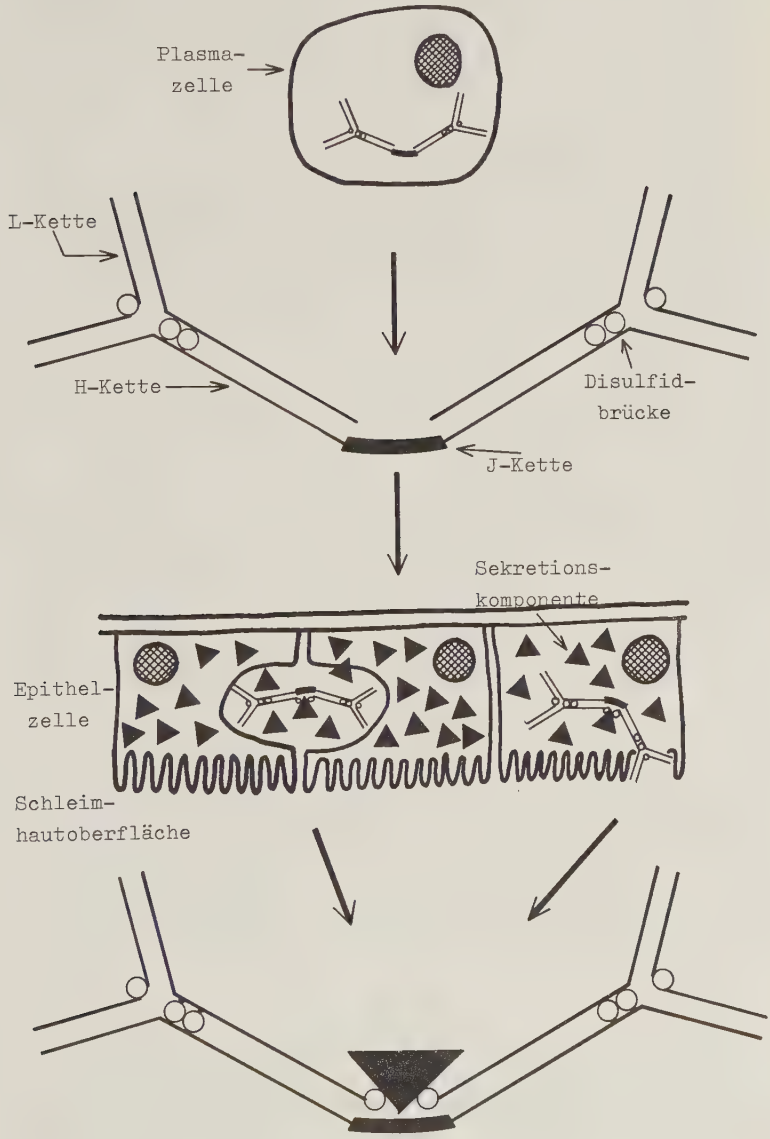
Heute wird es für möglich gehalten (304), daß die Vorläufer der später IgA-produzierenden Plasmazellen von den Peyer'schen Plaques und dem Bronchialgewebe ausgehend das periphere, lymphatische Gewebe (Milz, Lymphknoten) besiedeln. Die für diesen Vorgang benötigte Zeit könnte das verzögerte Auftreten des Serum-IgA erklären.

Das IgA besitzt verschiedene Antikörperspezifitäten, insbesondere gegen Viren und andere Mikroorganismen (263/651). Die Konzentration des IgA (vgl. auch Tabelle 2 und 3, Seite 12) beträgt etwa 280 mg/100 ml im Serum, 1.200 mg/100 ml im Kolostrum und etwa 30 mg/100 ml im Speichel. Während im Serum die IgA_1-Unterklasse dominiert, findet sich in den Sekreten vor allem IgA_2, das sich durch leichtere H-Ketten und eine andere Anordnung der Disulfidbrücken vom IgA_1 unterscheidet.

Das schleimhautschützende Sekret-IgA entsteht unter Einbau der J-Kette (J = junction = Verbindung; Molekulargewicht zwischen 15.000 und 26.000 Dalton; Kohlenhydratanteil etwa 7,6 %). Die J-Kette wird durch in der Nähe der Schleimhautoberfläche lokalisierte Plasmazellen produziert. Mit Hilfe der in Epithelzellen gebildeten Sekretionskomponente gelangt das Sekret-IgA dann ins Darmlumen (siehe Abbildung 3). Der Sekretionskomponente wird im übrigen ein stabilisierender Effekt auf das Sekret-IgA zugeschrieben. Good hält die Bezeichnung Transportkomponente für sinnvoller (in 336; Seite 201 der Literaturstelle).

Der selektive IgA-Mangel tritt in zwei Hauptformen auf. Bei der ersten Form ist das Serum-IgA und meistens auch das Sekret-IgA von der Verminderung betroffen (siehe Kapitel 3.2.3.1.1). Es kann aber auch, wie bei der zweiten Form, ein auf den Sekret-IgA-Spiegel beschränkter Defekt vorliegen (siehe Kapitel 3.2.3.1.2).

Abb. 3: Entstehung des Sekret-IgA (nach einer Abbildung von Bellanti u. a./56)



3.2.3.1.1 Selektiver Mangel des Serum-IgA

Früher wurde der selektive IgA-Mangel wie folgt definiert:

1.) Weniger als 5 mg IgA/100 ml Serum;
2.) kein Mangel anderer Immunglobuline (IgG, IgM, IgD, IgE);
3.) normale T-Zellfunktionen und
4.) normale Antikörperproduktion.

Inzwischen hat sich die Ansicht zum 2. und 3. Punkt geändert, da häufiger Verminderungen des Serum-IgE gefunden werden und die T-Zellfunktionen zumindestens bei einem Teil der Patienten gestört sind, auch wenn dies primär nicht diagnostiziert wird.

Die Häufigkeit des IgA-Mangels, der in mehreren noch nicht genau definierten Unterformen auftritt, wird mit 1 bis 2 Promille der Gesamtbevölkerung angegeben (38). Der IgA-Mangel wird im übrigen häufig bei der Ataxia teleangiectatica (s. Seite 72) beobachtet. Daneben wurde ein IgA-Mangel nach pränataler Rötelninfektion (614) und nach der Behandlung mit Phenytoin, D-Penicillamin sowie möglicherweise auch nach der Gabe von Antihistaminika und Vasokonstrictiva enthaltenden Antikongestiva beschrieben (567). Bei der Anamneseerhebung ist daher auf entsprechende Hinweise zu achten.

Vererbt wird der kongenitale IgA-Mangel autosomal dominant (652) oder autosomal rezessiv. Wesentlich häufiger allerdings tritt der IgA-Mangel sporadisch auf oder bemerkenswerterweise bei Personen, in deren Verwandtschaft weitere Patienten mit Hypogammaglobulinämien vorkommen. Teilweise wurden auch Familienangehörige gefunden, die einen deutlich erhöhten IgA-Spiegel aufwiesen (z. B. 3.200 mg/100 ml; s. Literaturstelle 106).

Das klinische Erscheinungsbild des IgA-Mangels ist nicht einheitlich. Einerseits sieht man symptomlose Patienten (439), andererseits können bestimmte Symptome besonders häufig beobachtet werden. Dazu zählen vor allem Infektionen des oberen und unteren Respirationstraktes (chro-

nische Bronchitiden oder Sinusitiden, rekurrierende Pneumonien), Mittelohrentzündungen, allergische Rhinitiden, hartnäckiges Asthma, Malabsorptionserscheinungen, nodulär-lymphatische Hyperplasien des Intestinaltraktes und Autoimmunerkrankungen (siehe unten).

Als Folge der rezidivierenden Pneumonien können sich Bronchiektasen ausbilden (125). Die Malabsorptionserscheinungen (z. B. Zöliakien) verschwinden häufig nach glutenfreier Diät (422). Trotz dieser Diät bleiben aber die IgA-Spiegel im Serum und in den Sekreten unverändert. Robertson u. a. (543) untersuchten aus zahnmedizinischer Sicht den Status von Kindern mit immunologischen Erkrankungen und fanden bei jungen Patienten mit IgA-Mangel seltener bzw. geringer ausgeprägte Anzeichen für Gingivaentzündungen und Karies im Vergleich zu einer altersentsprechenden Kontrollgruppe mit ungestörter Immunität.

Bei den Autoimmunerkrankungen der IgA-Mangelpatienten werden folgende Erscheinungen in fallender Häufigkeit genannt: rheumatoide Arthritis, Lupus erythematodes, Thyreoiditis, perniziöse Anämie, chronisch aktive Hepatitiden, Pulmonalhämosiderosen und Dermatomyositiden (26/304). Vereinzelt wurden auch ein Morbus Crohn (Ileitis terminalis) oder eine Colitis ulzerosa beschrieben.

Insgesamt tritt der selektive IgA-Mangel als eine relativ milde Immunstörung auf, deren Prognose in der Regel von den begleitenden Autoimmunerkrankungen oder den beschriebenen Malignomen des lymphatischen Systems und der schleimhautbesitzenden Organe (Ösophagus, Lunge, Magen, Kolon) abhängt. Nach Spector u. a. (617) wurden in 2,4 % der beobachteten Fälle (20 von 833) Malignome - und zwar durchschnittlich im 30. Lebensjahr - diagnostiziert.

Messungen des IgA-Spiegels ergeben ein stark vermindertes, mit geeigneten Methoden (z. B. RIA) aber immer noch in spuren nachweisbares Serum-IgA. Meistens wird der reduzierte Serumspiegel auch von reduzierten Sekret-IgA-Konzentrationen begleitet. Ammann und Hong (26) beschrieben allerdings einen Patienten, bei dem ausschließlich der

Serum-IgA-Spiegel vermindert war. Die freien Sekretionskomponenten können ggfs. vermehrt nachgewiesen werden, da nur ein kleiner Teil für die Bindung an das verminderte Sekret-IgA verbraucht wird.

Die IgG- und IgM-Spiegel sind meist normal, manchmal aber auch erhöht (26/106/152/699). Dabei wurde in einer Untersuchung von Oxelius (497) die IgG_1-Untergruppe von der Erhöhung eher betroffen. Das Serum-IgD soll vermindert sein (110). Während Ammann und Hong (26) bzw. Buckley (106) nicht signifikant veränderte IgE-Konzentrationen vorfanden, zeigte sich in anderen Untersuchungen bei einem bedeutenden Teil der IgA-Mangelpatienten ein gleichzeitiger IgE-Mangel oder eine IgE-Verminderung (523/631).

Erkrankungen des Respirationstraktes sind bei Patienten mit unauffälligen IgE-Konzentrationen wesentlich häufiger als bei solchen mit IgE-Mangel (523/524/s. auch die Literaturstelle 396). Eine Erklärung für den Zusammenhang steht noch aus. Andere Untersucher fanden bei IgA-Mangelpatienten signifikant erhöhte IgE-Mittelwerte (110/494). Dabei sah es allerdings so aus, als wenn der erhöhte Mittelwert durch die zum Teil extrem gesteigerten IgE-Konzentrationen der Patienten mit allergischer Diathese zustandekam. McLaughlan u. a. (428) fanden bei Patienten mit den verschiedensten Immunstörungen keine Korrelation zwischen den IgE- und den IgA-Konzentrationen.

Bei zirka der Hälfte der Patienten mit selektivem IgA-Mangel zeigten sich präzipitierende Antikörper gegen Kuhmilcheiweiße im Blut (26/106/109/152). Anscheinend besteht eine negative Korrelation zwischen der IgA-Konzentration und dem Auftreten von Kuhmilchantikörpern. Alle Patienten mit präzipitierenden Antikörpern besaßen im Blut zirkulierende Immunkomplexe, deren Titerhöhe mit den Präzipitintitern korrelierten (152/s. auch Literaturstelle 366). Bei einem Patienten waren vor dem Trinken von Kuhmilch keine entsprechenden Milchantigene in seiner Blutzirkulation nachweisbar; 60 Minuten nach dem Zuführen der Milch traten im Doppeldiffusionstest nach der Ouchterlony-Technik Präzipita-

tionslinien auf. Als Konsequenz sollten die Patienten das Milchtrinken unterlassen, um das Auftreten von Präzipitinen bzw. Immunkomplexen mit den sich daraus ergebenen Folgen zu vermeiden.

Eine ungewöhnliche Beobachtung veröffentlichten Cunningham-Rundles u. a. (730): Sie sahen ein Kind mit schwerem kombiniertem Immundefekt (SCID), bei dem nach mehreren Knochenmarkstransplantationen und anfänglicher Rekonstitution der Immunität das Serum- und Sekret-IgA schrittweise mit immer geringeren Konzentrationen meßbar wurde und schließlich völlig verschwand. Neun Monate nach der letzten Transplantation entwickelten sich parallel zu einer chronischen GvH-Reaktion ansteigende Spiegel zirkulierender Immunkomplexe, die Kuhmilcheiweiß enthielten. Nach dem Weglassen der Milch aus der Nahrung sank die Konzentration der Komplexe auf etwa ein Viertel der vorherigen Werte ab. Ein Zusammenhang zwischen den Immunkomplexen und der chronischen GvH-Reaktion, die mit einem Sjögren-Syndrom und einer Sklerodermie einherging, blieb unbestimmt.

Antikörper gegen IgA-Moleküle, die hauptsächlich der IgG-Klasse angehören, wurden bei 40 - 50 % der Patienten gefunden (26/366). Ebenso traten Anti-IgG-Antikörper (bei 37 bzw. 28 % der Patienten; s. die Literaturstellen 26 und 106) und Anti-IgM-Antikörper auf (bei 35 % der Patienten; s. Literaturstelle 698). Wahrscheinlich besteht kein Bezug zwischen dem Auftreten dieser Antikörper und aus therapeutischen Gründen vorgenommenen Gammaglobulingaben oder Bluttransfusionen, da diese Antikörper auch ohne diese Maßnahmen beobachtet wurden. Andere Autoantikörper waren ebenfalls häufig (23 %) nachweisbar, auch wenn in der Anamnese noch keine Autoimmunerkrankungen bekannt waren (26).

Jejunalbiopsien ergaben bei Patienten mit IgA-Mangel eine deutliche Vermehrung der Oberflächen-IgM-tragenden Plasmazellen (26) und eine Vermehrung des IgM in den Sekreten (567). Webster u. a. (691) untersuchten 6 Patienten mit nodulär-lymphatischer Hyperplasie (NLH) und fanden im Vergleich zu Patienten ohne NLH höhere IgM-Konzentrationen im

Jejunalsaft und im Serum. Die NLH ähnelte morphologisch den Keimzentren der Lymphknoten bzw. der Follikelzone der Peyer'schen Plaques. Nur einer der Patienten besaß mehr als 2 IU/ml IgA (ungefähr 4 ng/ml). Die Nodula präsentierten sich in der Lamina propria des Darmes und beeinflußten zum Teil die villöse Struktur.

Savilahti und Pelkonen (567) beschrieben Kinder mit partiellem IgA-Mangel (IgA-Konzentration unterhalb des altersentsprechenden Mittelwertes minus zweier Standardabweichungen). Die Anzahl der immunglobulintragenden Zellen im Blut war bei Patienten mit partiellem oder selektivem IgA-Mangel und normalen Kindern in vergleichbarer Höhe. In der Jejunum- und Rektummukosa betrug die Anzahl der IgA-tragenden Zellen allerdings nur einen Bruchteil der Vergleichswerte. Die Anzahl IgM-tragender Zellen war dagegen erhöht. Eine Korrelation zwischen dem Serum-IgA-Spiegel und den IgA-tragenden Zellen in der Intestinalmukosa ließ sich nicht erkennen. Die Zahl der IgG-tragenden Zellen in der Mukosa war bei Patienten mit selektivem IgA-Mangel höher und bei Patienten mit partiellem IgA-Mangel im Vergleich zu normalen Kindern am höchsten.

Einige Untersucher glaubten eine Beziehung zwischen dem IgA-Mangel und Anomalien des Chromosoms 18 erkennen zu können (Ringchromosom, Deletion des langen Arms; s. z. B. die Literaturstelle 196). Dies ließ sich aber nicht bestätigen. Østergaard und Eriksen (494) beobachteten eine ungewöhnlich hohe Frequenz (60 % : 17 % in der Kontrolle) der HLA A1 und B8 bei Patienten, die gleichzeitig einen selektiven IgA-Mangel und ein exogenes Asthma aufwiesen.

Atwater und Tomasi (35) untersuchten die T-Zellfunktionen bei IgA-Mangelpatienten. Sie fanden eine verminderte in-vitro-Synthese von IgA nach PWM-Stimulation bei allen 6 untersuchten Patienten. Die Lymphocyten eines Patienten produzierten in-vitro nach Addition von Kontroll-T-Lymphocyten IgA-Beträge in normaler Höhe. Dies kann als fehlende oder abgeschwächte Helferzellfunktion der eigenen T-Lymphocyten gewertet werden. In Cokulturen hemmten 3 Lympho-

cytenpopulationen von IgA-Mangelpatienten das Gemisch derart, daß eine verstärkte Suppressorzellfunktion der T-Lymphocyten dieser Patienten postuliert wurde. Möglicherweise wirken diese Suppressorzellen spezifisch für bestimmte Immunglobulinklassen, da die IgG- und IgM-Produktion nicht signifikant gehemmt wurde.

Bei in-vitro-Versuchen sahen Waldmann u. a. (681) bei 8 von 9 untersuchten Patienten eine normale Anzahl solcher Zellen, die in ihrem Cytoplasma IgA-Moleküle enthalten. Im Gegensatz zur normalen Synthese des IgA war die Sekretion gestört. Der 9. Patient, der gleichzeitig eine Störung im T-Zellsystem zeigte, synthetisierte nach Zusatz von normalen, nicht immunglobulinproduzierenden T-Lymphocyten IgA in einer zum Ausgangswert 250-fach höheren Konzentration.

King u. a. (346) und Atwater und Tomasie (siehe oben, Literaturstelle 35) beobachteten im Gegensatz zu Waldmann u. a. (681) bei 11 von 12 IgA-Mangelpatienten eine fehlende oder stark abgeschwächte intrazelluläre IgA-Produktion, die eng mit der IgA-Sekretion korrelierte. Das sezernierte IgA wurde dabei im Überstand und das cytoplasmatische IgA nach Entfernen des Überstandes, Waschen der Zellen und Lysierung derselben bestimmt. Neben isolierten T- und B-Zelldefekten wurden auch kombinierte T- und B-Zellstörungen nachgewiesen. Der 12. Patient synthetisierte nach PWM-Stimulation normale IgA-Mengen. Hydrocortison zeigte im Gegensatz zur Kontrolle bei den IgA-Mangelpatienten keinen positiven Effekt auf die IgA-Synthese.

Beim IgA-Mangel ergibt sich für die Lymphocytenfunktion folgendes Bild: Die Anzahl der IgA-tragenden B-Lymphocyten ist fast immer normal oder sogar erhöht (106/382/681). Das bedeutet, daß die Ausdifferenzierung der B-Lymphocyten zu Plasmazellen gestört ist. Dafür könnten eine verstärkte Suppressorzellfunktion, eine abgeschwächte Helferzellfunktion oder andere, bisher nicht bekannte Faktoren in Frage kommen. Für eine veränderte T-Zellfunktion sprechen eine leicht verminderte Stimulierbarkeit durch Mitogene, eine reduzierte Interferonsekretion und der verringerte Anteil E-rosettenbildender T-Lymphocyten (106).

Das fehlende Sekret-IgA ermöglicht wahrscheinlich das vermehrte Eindringen antigenwirkender Substanzen (z. B. Kuhmilcheiweiß). Während es bei vorhandenem Sekret-IgA allem Anschein nach zur Elimination der Milcheiweißantigene kommt, könnte diese beim Fehlen des Sekret-IgA gestört sein und zur Bildung von präzipitierenden Antikörpern und nachfolgend zu Antigen-Antikörper-Komplexen führen.

Diese Vorgänge dürften auch bei der Entstehung der allergischen Symptome, der Autoimmunphänomene und evtl. auch der Malignome mitwirken. Man kann sich vorstellen, daß der fehlende virusneutralisierende Schutz des Sekret-IgA eine durch Viren hervorgerufene Karzinogenese fördert. Eine gestörte T-Zellfunktion könnte die Malignomentstehung und das Malignomwachstum zusätzlich begünstigen. Andererseits ist das Malignomrisiko von 2,4 % (617) relativ gering.

Das Auftreten der Anti-IgA-Antikörper kann damit erklärt werden, daß bei Brustmilch- oder Kuhmilchernährung mütterliches oder bovines IgA in den Organismus gelangt und eine Immunisierung auslöst. Kreuzreagierende Antikörper könnten Autoimmunerscheinungen hervorrufen. Die IgG- und IgM-Konzentrationserhöhungen im Serum und in den Sekreten (nur IgM) könnten, wie die nodulär-lymphatische Hyperplasie, als Kompensationszeichen gedeutet werden. Möglicherweise bleiben einige Patienten mit IgA-Mangel aus diesem Grund symptomfrei oder aber der zusätzliche Immundefekt im T-Zellsystem ist primär nur gering ausgeprägt.

Die Therapie beschränkt sich auf die Früherkennung und Behandlung der Begleiterscheinungen (Autoimmunerkrankungen). Handelsübliches Gammaglobulin enthält nur einen geringen Anteil an IgA, das im übrigen nach parenteraler Applikation nicht auf die Schleimhäute gelangt. Außerdem ist an den hohen Prozentsatz der Patienten mit Anti-IgA-Antikörpern zu denken (etwa 40 %), den man durch Gammaglobulin- oder Plasmagabe noch mehr erhöht. Eine IgA-Substitution ist daher nicht indiziert (288).
Es soll noch erwähnt werden, daß es bei einigen Patienten zur spontanen Entwicklung normaler IgA-Spiegel gekommen ist (106).

3.2.3.1.2 Fehlen der Sekretionskomponente und/oder des Sekret-IgA

Es liegen Einzelbeobachtungen vor, die das Fehlen der die Sekret-IgA-Moleküle stabilisierenden Sekretionskomponente (Transportkomponente) bzw. des gesamten Sekret-IgA-Moleküls beschreiben.

Ogra u. a. (479) untersuchten 8 Säuglinge, die an "Plötzlichem Kindstod" verstorben waren. Die Serumimmunglobulinspiegel waren bis auf vereinzelt erhöhte IgM-Konzentrationen unauffällig. Bei 5 Säuglingen konnten durch indirekte Immunfluoreszenz Virusantigene im bronchopulmonalen Gewebe nachgewiesen werden. 6 bzw. 2 Patienten besaßen keine Sekretionskomponenten bzw. keine Sekret-IgA-Aktivität in ihren Gewebsextrakten.

Ein weiterer Bericht über eine fehlende Sekretionskomponente und eine starke Reduzierung des Sekret-IgA (unter 3 %) im Speichel und im Jejunalsaft liegt von Strober u. a. (638) vor. Sie sahen einen Jungen mit chronischer Intestinalcandidiasis und Diarrhoen. Der Serum-IgA-Spiegel war unauffällig, die Zahl der Oberflächen-IgA-tragenden Lymphocyten im peripheren Blut erhöht. Diese produzierten nach PWM-Stimulation normale IgA-Konzentrationen. In der Lamina propria des Darmes fanden sich vermehrt lymphoide Zellen. Das IgM im Jejunum war ebenfalls vermehrt. Versuche ergaben eine starke Abschwächung der IgA-Synthesekapazität der jejunalen Mukosa. Der Speichel enthielt nur Spuren von 7-S-IgA, das wahrscheinlich aus dem Serum stammte und durch passive Transsudation in die Sekretflüssigkeiten gelangt sein könnte. Das 11-S-Dimer des IgA fehlte. Freie Sekretionskomponenten waren im Speichel nicht nachweisbar, während bei Patienten mit der anderen IgA-Mangelform die Normalkonzentration der freien Komponente um ein Vielfaches überschritten wird. Daneben fand sich nach Kontakt mit Candidaantigenen eine zu geringe Produktion des Makrophagenhemmfaktors (Migrationsinhibitorfaktor, MIF) durch die T-Lymphocyten. Der MIF trägt physiologischerweise zur Akkumulation von Makrophagen bei.

Kanoh (336) konnte eine Familie beobachten, in der drei Personen einen Mangel der Sekretionskomponente aufwiesen. Das Serum-IgA war dagegen erhöht (374 - 508 mg/100 ml). Bemerkenswert ist, daß zwei der betroffenen Personen im Röntgenbild und bei histiologischen Untersuchungen typische Anzeichen einer Pulmonalfibrose boten, und daß bei zwei weiteren Familienmitgliedern ein Lungenkarzinom aufgetreten war.

Moore u. a. (452) beobachteten ein Kind mit SCID und ADA-Mangel, das bei vorhandener Sekretionskomponente und normaler Serum-IgA-Konzentration eine Heterogenität im Verhalten des Sekret-IgA aufwies. Während im Stuhl die Spiegel des sekretorischen IgA normal waren, war das IgA im Speichel und im Urin stark reduziert bzw. nicht nachweisbar. Lediglich im Knochenmark fanden sich IgA-enthaltende Zellen, die wahrscheinlich das Serum-IgA synthetisierten und unter Umständen durch eine Transsudation von IgA-Molekülen und nach einer Verbindung mit den vorhandenen freien Sekretionskomponenten den Nachweis von Sekret-IgA im Stuhl ermöglichten.

Die gleichzeitige Störung der IgA-Synthese in den Plasmazellen der Darmmukosa und das Fehlen der aus Epithelzellen stammenden Sekretionskomponente sind in ihrer Pathogenese ungeklärt. Strober u. a. (638) erwähnen die Möglichkeit, daß der primäre Defekt die mangelnde Produktion der Sekretionskomponente sein könnte. Evtl. sei diese Komponente für die Ausdifferenzierung der IgA-Vorläuferzellen notwendig.

Die Sekretionskomponente wirkt wahrscheinlich stabilisierend auf die IgA-Dimere und schützt diese vor einer zu raschen Proteolyse. Im übrigen wird der Sekretionskomponente eine Transportfunktion zugeschrieben. Der Ausfall dieser Funktion könnte den verminderten Sekret-IgA-Spiegel miterklären. Ogra u. a. (479) halten eine antivirale, eigenständige Wirkung der Sekretionskomponente für möglich. Eine Korrelation zwischen der fehlenden Sekretionskomponente und dem reduzierten Sekret-IgA wurde im übrigen auch bei der Behcet'schen Krankheit beschrieben (2). Spezielle Behandlungsvorschläge existieren nicht.

3.2.3.2 IgM-Mangel

Die alleinige Verminderung des IgM-Serumspiegels um mehr als zwei Standardabweichungen unter den Mittelwert ist nach den Beobachtungen von Hobbs (293) nicht selten. Unter etwa 70.000 Krankenhauspatienten zeigten rund 2 % eine IgM-Reduzierung. Diese trat fast ausschließlich als Sekundärerscheinung bei lymphoretikulären Neoplasien, im Verlauf von glutenempfindlichen Enteropathien oder Urämien sowie nach immunsuppressiver Therapie auf. Ein primärer IgM-Mangel fand sich nur bei 70 Patienten (0,1 %). Dies besagt auch, daß bei einem IgM-Mangel entsprechende Ausschlußuntersuchungen durchgeführt werden sollten.

Der primäre IgM-Mangel der Patienten von Hobbs (293) wurde begleitet von Infektionen des oberen Respirationstraktes oder des Gastrointestinaltraktes und Meningitiden (60 %), hämatogener Streuung von Mikroorganismen (Septikämien; 36 %), allergischen Erscheinungen (vor allem Asthma; 22 %), Splenomegalien (11 %) und selten und daher evtl. zufällig von Autoimmunerkrankungen (3 %; z. B. hämolytische Anämie, s. Literaturstelle 633). Knapp ein Fünftel der Patienten war trotz IgM-Mangel symptomlos. Hobbs (293) berichtete 1973, daß 8 von 89 Patienten gestorben seien (meist mit Septikämien) und 6 weitere Neoplasien (lymphoretikuläre Neoplasien, Neuroblastom) entwickelt hätten. Spector u. a. (617) gaben eine ähnliche Malignomhäufigkeit an (10 %; 8 von 79 Patienten).

Während beim sekundären IgM-Mangel, der hier nicht weiter behandelt werden soll, der IgM-Spiegel nur im geringeren Ausmaß reduziert ist, besitzen Patienten mit primärem IgM-Mangel in der Regel Serumkonzentrationen unterhalb von 20 mg IgM/100 ml. Das IgG ist in seiner Konzentration normal oder leicht erhöht und das IgA verringert (195/294) oder zum Teil auf ein Vielfaches der Norm vermehrt (z. B. auf 950 mg/100 ml; s. Literaturstelle 633). Ähnliche Veränderungen der Serumimmunglobuline können auch beim X-chromosomal vererbten Wiskott-Aldrich-Syndrom vorgefunden werden (s. S. 82). Eine weitere Ähnlichkeit besteht in der relativ

hohen Zahl männlicher Patienten (Verhältnis 4 : 1; (293)). Das Wiskott-Aldrich-Syndrom kann durch seine typischen Thrombocytopenien und Ekzeme ausgeschlossen werden.

Antikörper der IgM-Klasse (gegen Kapselantigene von Hämophilus pertussis, H. influenzae, Pneumokokken oder gegen Salmonella-O-Antigene) können auch nach Infektionen oder Impfungen, so wie die Isohämagglutinine, nur mit niedrigen Titern oder gar nicht nachgewiesen werden (633). IgG- und IgA-tragende Zellen wurden im lymphatischen Gewebe identifiziert; IgM-tragende Zellen waren dagegen in ihrer Anzahl vermindert oder fehlten völlig. Faulk u. a. (195) sahen darüber hinaus in der Milz und in den Lymphknoten hypoplastische Follikel, denen das Keimzentrum fehlte.

Die IgM-Oberflächenmarker der betroffenen B-Zellreihe sind im peripheren Blut in verminderter bis normaler Anzahl nachweisbar. Vollständig abwesend sind die IgM-tragenden Zellen bei den primären Formen im peripheren Blut aber nie. Den B-Zellen fehlt allerdings die Fähigkeit zur Sekretion der intrazellulär gebildeten IgM-Moleküle. Welche Konsequenzen sich für die Pathogenese daraus ziehen lassen, und ob das T-Zellsystem gestört oder ungestört funktionieren kann, ist nach den vorliegenden Veröffentlichungen fraglich. Man muß einen zusätzlichen Defekt annehmen, da Krankheitsverläufe mit solch plötzlich auftretenden und fulminant verlaufenden Septikämien bei Hypogammaglobulinämien, die ebenfalls durch reduzierte IgM-Antikörperspiegel gekennzeichnet sind, nicht beobachtet wurden.

Eine Substitution mit IgM ist wegen der kurzen Halbwertzeit ineffektiv. Stoelinga u. a. (693) berichteten über einen therapeutischen Erfolg nach Gammaglobulingabe; dies ist aber eine Einzelbeobachtung. Kommerziell hergestellte Gammaglobulinpräparate enthalten nur IgM-Spuren. Die IgG-Moleküle tragen eine andere Antikörperspezifität und können daher die spezifische, gegen bestimmte Kapselantigene gerichtete Funktion der IgM-Antikörper nicht übernehmen.

Im Gegensatz zum selektiven IgA-Mangel wurden beim IgM-Mangel bisher keine Autoantikörper gegen die reduzierte Immunglobulinklasse gefunden. Das mag mit der geringeren Ausprägung der Reduzierung zusammenhängen. In akuten Situationen können aus diesem Grund Plasmainfusionen ohne Kontraindikation eingeleitet werden und hilfreich wirken. Hyperimmunseren stellen eine weitere Ergänzung des Therapieprogramms dar.

Bei bekanntem IgM-Mangel sollte man beim geringsten Verdacht auf eine Bakteriämie oder eine Meningitis eine gezielte und frühzeitige Antibiotikatherapie einleiten. Es erscheint im übrigen sinnvoll, vorsorglich in der Verwandtschaft von Patienten nach weiteren Personen mit IgM-Mangel zu suchen. Meist zeigen die Väter verringerte IgM-Spiegel (195/294/633). Spontane Remissionen des IgM-Mangels wurden beobachtet (293). Bei Patienten mit Splenomegalie und IgM-Mangel führten Splenektomien, die aus unterschiedlichen Indikationen heraus durchgeführt wurden, durch nachfolgende Septikämien zu Todesfällen. Wahrscheinlich wurde mit der Milz und ihrem mononukleär-phagocytärem System eine letzte Schutzbarriere entfernt. (Bezüglich der möglichen Rolle des Tuftsins siehe Seite 188.)

3.2.3.3 Immunstörung mit Hyperimmunglobulinämie M

Diese Immunstörung tritt als "erworbene" oder als kongenitale, meist X-chromosomal vererbte Form auf und unterscheidet sich klinisch kaum von den Hypogammaglobulinämien. Erste Symptome, in der Regel rezidivierende Infektionen des Respirationstraktes oder Otitiden, manifestieren sich häufig nach Vollendung des ersten Lebensjahres. Hämatologische Störungen, wie Neutropenien (367), aplastische oder hämolytische Anämien und Thrombocytopenien, wurden gehäuft beobachtet (246/662). Daneben kommen auch vermehrt lymphoproliferative Malignome der IgM-produzierenden B-Zellen vor (617).

Während die IgG- und IgA-Serumspiegel im Sinne einer Hypogammaglobulinämie vermindert sind, ist der IgM-Spiegel normal oder bis auf Werte von mehreren Gramm pro 100 ml erhöht (z. B. auf 3.300 mg/100 ml; s. Literaturstelle 221). Genauer sollte man daher von einer Immunstörung mit Normo- oder Hyperimmunglobulinämie M sprechen.

Einige Patienten kann man im Rückblick der Form der transitorischen Hypogammaglobulinämie, die meist leicht verminderte oder manchmal auch normale IgM-Konzentrationen aufweist, zuordnen, da ein Einsetzen der IgG- und IgA-Synthese im späteren Leben der Patienten beobachtet werden konnte.

Bei einem Patienten von Rosen u. a. (549) wurde zunächst eine Agammaglobulinämie (Hypogammaglobulinämie) diagnostiziert. Ein IgM-Spiegel war dabei nicht nachweisbar und Isohämagglutinine, die zur IgM-Klasse gehören, fehlten. Später entwickelten sich diese Blutgruppenantikörper und eine IgM-Vermehrung wurde sichtbar (s. auch Literaturstelle 564: Patient 1).

Die gemessenen IgD-Konzentrationen der Patienten lagen zum Teil ebenfalls höher als normal. Buckley und Fiscus (110) sahen aber neben niedrigen IgE- auch niedrige IgD-Konzentrationen. Antikörper der IgM-Klasse, wie solche gegen

Blutgruppendeterminanten, das Forssmannantigen oder O-Antigene der Salmonellen, können manchmal mit extrem gesteigerten Titern vorgefunden werden (549).

Wie bei den Hypogammaglobulinämien sind auch bei dieser Patientengruppe die Plasmazellen nur in geringerer Anzahl auffindbar. Ähnlich verändert sind auch die morphologischen Befunde des lymphatischen Gewebes, in denen in der Regel Sekundärfollikel und Keimzentren fehlen.

Geha u. a. (221) erhoben bei 9 Patienten mit Hyper-IgM folgende Befunde:
Die B-Zellen waren quantitativ normal, qualitativ aber verändert. IgM- bzw. IgD-tragende B-Zellen traten anteilmäßig in normaler Höhe oder mittelgradig erhöht auf. Im Dichtegradienten mit Rinderalbumin war eine Fraktion verbreitert, die große lymphoide Zellen (Durchmesser 10 bis 14 µm) enthielt, und die bei gesunden Personen nicht vorkommt. Intrazellulär konnten zahlreiche IgM-Moleküle nachgewiesen werden. Wahrscheinlich stellen diese Zellen IgM-sezernierende, plasmacytoide Zellen dar. Nach PWM-Stimulation unterblieb bei den ansonsten von normalen B-Zellen nicht unterscheidbaren Patienten-B-Zellen die Steigerung der basalen IgG-Synthese. Die T-Zellen waren in der Zahl und der Funktion unauffällig. Weder die Helfer- noch die Suppressorzellfunktion erwies sich als verändert. Keines der Patientenseren besaß einen cytotoxischen Effekt für Zellen des B- oder T-Systems. Kyong u. a. (367) sahen aber auch gleichzeitige Defekte der T-Lymphocytenfunktion. Die letztgenannten Untersucher halten eine Beziehung zur Blutgruppe O für möglich.

Der zugrunde liegende Defekt hemmt möglicherweise über einen intrazellulären Mechanismus und unabhängig vom T-Zellsystem die Differenzierung der B-Zellen in IgG- und IgA-sezernierende Plasmazellen. Nach Geha u. a. (221) könnte evtl. eine kontinuierliche Antigenstimulation, bedingt durch die rezidivierenden Infektionen oder die schlechte Qualität der produzierten IgM-Antikörper, eine Überkompensation in der IgM-Synthese bewirken.

Nach kongenitaler Rötelninfektion konnte das Auftreten der Störung mehrfach beobachtet werden. Hypothetisch kann man annehmen, daß zum Zeitpunkt der schädigenden Wirkung die zuerst einsetzende Ausdifferenzierung der IgM-produzierenden B-Lymphocyten bereits abgeschlossen oder nicht mehr aufzuhalten war und daß durch die Virusinfektion die später erfolgende Differenzierung der IgG- und IgA-bildenden Plasmazellsysteme behindert wird.

Die Behandlung folgt analog der bei Hypogammaglobulinämien. Bei einigen Patienten wurden klinische Normalisierungen nach spontanem Anstieg der verminderten Immunglobulinkonzentrationen beobachtet. Diese Patientengruppe ist, wie bereits oben erwähnt, retrospektiv der mit einer transitorischen Hypogammaglobulinämie zuzuordnen.

3.2.3.4 Variable Immunstörungen mit veränderten Immunglobulinen

Unter dem Sammelbegriff der variablen Immunstörungen werden alle Defekte mit qualitativ oder quantitativ veränderten Immunglobulinen zusammengefaßt, soweit sie nicht bei den bereits beschriebenen Hypogammaglobulinämien einzuordnen sind. Es sind daher vor allem Immunstörungen, die als "erworbene", "variable, nicht klassifizierbare" und "spät auftretende" oder zum Teil unter dem früher benutzten Begriff der Dysgammaglobulinämien beschrieben wurden bzw. leider noch werden. Die einzelnen Immunglobulinklassen werden wechselnd - also variabel - von den Veränderungen betroffen.

Hypogammaglobulinämien treten außerdem in Begleitung von Thymomen (s. Seite 123), bei der Akrodermatitis enteropathica (s. auch Seite 262) und bei aplastischen Anämien auf. Wie bei den erworbenen Formen der aplastischen Anämie (449), die zu Beginn häufiger eine Hypergammaglobulinämie aufweisen, dürfte ein Stammzelldefekt für die auftretenden Neutropenien und Hypogammaglobulinämien verantwortlich sein. Bei Patienten mit aplastischer Anämie (20) wurde im übrigen eine abgeschwächte Chemotaxis der neutrophilen Granulocyten (PMN's) und der Monocyten beschrieben (503).

Das klinische Erscheinungsbild ist ähnlich, aber milder ausgeprägt als bei den früher als Agammaglobulinämien bezeichneten Formen der Hypogammaglobulinämie. Dies läßt sich durch die geringere Reduzierung der Immunglobulinkonzentrationen erklären (meist zwischen 200 und 500 mg IgG/100 ml). Häufige Symptome sind rezidivierende oder chronische Infektionen des Respirationstraktes mit der späteren Ausbildung von Bronchiektasen, Infektionen des Mittelohres oder der Haut, Malabsorptionszeichen (perniziöse Anämien (659); Diarrhoen (474)), eine Häufung lymphoretikulärer und epithelialer Malignome (617) und das Auftreten von Autoimmunerkrankungen.

Anders als bei den kongenitalen Hypogammaglobulinämieformen liegt der Manifestationszeitpunkt der ersten klinischen Symptome meist erst nach dem 2. Lebensjahr und manchmal auch erst im Erwachsenenalter. Außerdem ist das familiäre Auftreten zwar beschrieben worden (127), kommt aber eher selten vor.

Qualitative Veränderungen der Immunglobuline wurden bei Patienten beobachtet, die trotz normaler Immunglobulinkonzentrationen Isohämagglutinine und einige spezifische Antikörper nach Infektionen oder Impfungen nicht, nur verzögert oder nur mit niedrigen Titern bilden (80/555). Andere Antikörper werden jedoch in normaler Menge produziert.

Lawton u. a. (382) erwähnten einen Patienten, der trotz einer stark reduzierten B-Lymphocytenzahl und einer lebenslangen Krankengeschichte mit rezidivierenden pulmonalen Infektionen eine normal hohe Immunglobulinkonzentration hatte.

Giedion und Scheidegger (239) beschrieben einen Patienten mit reduziertem IgA und IgM, der nach Antigenexposition keinen Titeranstieg der entsprechenden Antikörper aufwies. Sie nannten das Phänomen "kongenitale Immunparese".

Quantitative Veränderungen können alle Klassen oder Unterklassen betreffen und kommen in jeder Kombination vor. Berichtet wurde z. B. über isolierte Störungen der IgG-Unterklassen, die bei Bestimmung der Gammaglobulin- oder IgG-Gesamtkonzentrationen unter Umständen unentdeckt bleiben (453/480/497/581/721). Zur Diagnosestellung müssen die Immunglobulinklassen bzw. -untergruppen daher in ihrer Quantität (Konzentration) und Qualität (Vorhandensein spezifischer Antikörper) beurteilt werden (s. auch Kapitel 7.1, Seite 267).

Bei der autosomal dominant vererbten Dystrophia Myotonica (Curschmann-Steiner-Batten) wurde eine IgG-Verminderung nachweisbar, die bei normaler Syntheserate auf einen isolierten Hyperkatabolismus der IgG-Klasse beruhte (Halbwertzeit 11,4 anstatt 23 Tage; (683/715)).

Über den Krankheitswert von IgE-Verminderungen bestehen unterschiedliche Auffassungen. Während Levy und Chen (396) gesunde Menschen mit IgE-Mangel sahen, konnten Cain u. a. (115) eine positive Korrelation zu chronisch sinopulmonalen Infektionen beobachten. Die Hyper-IgE-Syndrome werden im Kapitel 4.3.6 behandelt (s. Seite 177).

Bemerkenswert ist die Beobachtung von Evans und Burn (187), die die progressive Entwicklung einer Hypogammaglobulinämie bei einem Kind sahen, dessen Mutter im 3. Trimester der Schwangerschaft einen Morbus Hodgkin entwickelt hatte. Die T-zellabhängige Immunität des Kindes war ungestört.

Das klinische und immunologische Bild der variablen Hypogammaglobulinämien ist äußerst heterogen. Ein Teil der Patienten zeigt neben den Störungen im B- auch solche im T-Zellsystem (222/239/404/714). In der B-Lymphocytenreihe fehlen den Patienten die verschiedensten Differenzierungsstufen. Hayward (268) sah eine Patientin, der die Prä-B-Zellen, die B-Zellen und die Plasmazellen fehlten. Andere Untersucher fanden Patienten mit fehlenden oder reduzierten B- und Plasmazellen (460/586/680), fehlenden oder reduzierten Plasmazellen bei unauffälligen oder erhöhten B-Zellzahlen (586) oder mit einer normal erscheinenden, vollständigen B-Lymphocytenreihe (80/127/555/581).

Ebenso uneinheitlich ist das morphologische Bild des lymphatischen Gewebes. Es reicht von Hypoplasien mit gering ausgebildeten Keimzentren (212/581) bis zu exzessiven Hyperplasien der Lymphfollikel (80/460). Eine so ausgeprägte Veränderung der Lymphknotenarchitektur wie bei den kongenitalen Hypogammaglobulinämien mit fehlenden Lymphfollikeln und Plasmazellen wurde allerdings bei den variablen Formen der Hypogammaglobulinämien, die immerhin noch eine nennenswerte Teilproduktion von Immunglobulinen besitzen, nicht beobachtet. Bei Dünndarmbiopsien sieht man teilweise nodulär-lymphatische Hyperplasien (404).

Geha u. a. (222) unterteilten die Patienten in vier Gruppen. Der ersten fehlen die B-Zellen, bei der zweiten synthetisieren die vorhandenen B-Zellen nach Stimulation

keine Antikörper, die dritte kann die intrazellulär produzierten Antikörper nicht in den Extrazellularraum sezernieren und in der vierten (bei Geha u. a. nur 1 Patient) ist ein Seruminhibitor vorhanden (vgl. auch die Literaturstelle 681), der die B-Zellausreifung verhindert.

Andere Untersucher beobachteten in Kulturen eine Hemmung der Lymphocytentransformation und der Antikörpersynthese von Lymphocyten einer Kontrollgruppe, wenn die Patientenlymphocyten mit den Kontrollzellen gemischt wurden (103/601/680/681/714). Diese nicht Immunglobulinklassen-spezifische Hemmung durch Suppressor-T-Lymphocyten tritt aber nicht bei allen Patienten-Lymphocytensubpopulationen auf und kann sogar bei der Mischung mit anderen Kontrollzellen unterbleiben (103). Umgekehrt kann die Zugabe normaler T-Lymphocyten die Antikörperproduktion der Patientenlymphocyten erhöhen. Der Zusatz von Prednison zeigte einen ähnlichen Effekt (681). Möglicherweise ist der verstärkte Suppressoreffekt der T-Lymphocyten bei der als 2. Form bezeichneten Form maßgebend.

Siegal u. a. (601) sahen diese Suppression in den Mischkulturen ebenfalls bei einem Teil ihrer Patientenlymphocyten. Sie fanden Anzeichen dafür, daß auch andere als nur die T-Zellen - möglicherweise die Monocyten - an der Inhibition mitwirken. Einige Patienten hatten eine gestörte Helferzellfunktion ihrer T-Lymphocyten, und einer zeigte eine gestörte Interaktion zwischen seinen Helfer- und Effektorzellen, den B-Lymphocyten. Dagegen kooperierten seine Helferzellen mit den B-Zellen einer Kontrolle ohne Auffälligkeiten. Der Zusatz der eigenen T-Lymphocyten nach Bestrahlung - die Suppressorzellen sind strahlenempfindlicher als die Helferzellen - führte nur zu einer subnormalen oder sehr spärlichen Plasmazellentwicklung. Die Untersucher folgerten daraus, daß im allgemeinen weder eine zu geringe Helfer- noch eine verstärkte Suppressorzellfunktion für den Block in der B-Lymphocytendifferenzierung dieses Patienten verantwortlich sei.

Der verstärkte Suppressoreffekt könnte sekundär entstehen, nachdem durch einen primären Defekt die Entwicklung der Prä-B-Zellen, der B-Zellen oder der Plasmazellen bzw. die Sekretion der Antikörper aus dem Cytoplasma gehemmt wird und die Stellgrößen im Regelkreis zwischen B- und T-Lymphocytenreihe verändert sind. Eine ähnliche Suppressorüberfunktion sieht man zum Teil auch bei anderen Hypogammaglobulinämieformen mit vermutlich differenter Pathogenese (kongenitale Formen, Hypogammaglobulinämie bei gleichzeitigem Thymom).

Nach Choi und Good (126) ist der Kohlenhydratanteil der sezernierten Immunglobulinmoleküle größer als der der synthetisierten, intrazellulären Immunglobuline. Aufgrund dieses Befundes wäre es denkbar, daß eine intrazelluläre Koppelung mit Kohlenhydraten die Sekretion der Immunglobuline fördert. Eine Störung dieses Vorganges könnte zur Pathogenese der Hypogammaglobulinämien beitragen und evtl. die zugrunde liegende Ursache des Lymphocytendefekts der 3. Patientengruppe von Geha u. a. (siehe oben) sein.

Therapeutisch ist in einigen Fällen - es gibt auch vollkommen symptomlose Patienten - eine Gammaglobulingabe angebracht. Wenn die Pathogenese der variablen Hypogammaglobulinämien genauer bekannt sein wird, ist es möglich, daß einige Patienten durch Zufuhr von Lymphocyten behandelt werden können. Denkbar ist zum Beispiel bei Störungen der Helferzellfunktion die Transfusion von Helfer-T-Lymphocyten eines Spenders.

3.2.3.5 Störungen in der Synthese der L-Ketten

Die Grundstruktur jedes Immunglobulinmoleküls besteht aus zwei identischen H-Ketten (H = heavy = schwer) und zwei ebenfalls identischen L-Ketten (L = light = leicht). Während die H-Ketten in γ-, μ-, α-, δ- und ε-Typen unterteilt werden, liegen die L-Ketten als Kappa- oder Lambdaformen vor, die sich hinsichtlich ihrer Antigendeterminanten und der Sequenz ihrer etwa 214 Aminosäuren unterscheiden. Daneben können die L-Ketten, so wie die H-Ketten, in einen konstanten und einen variablen Teil differenziert werden. Der letztere ist an der Antigenbindung beteiligt. Normalerweise liegen etwa 65 % der L-Ketten in der Kappa-Form und die restlichen 35 % in der Lambda-Form vor. Daraus resultiert ein κ/λ-Verhältnis von etwa 1,8 ($\pm$ 0,3) zu 1.

Wie theoretisch zu erwarten war, fanden sich auch Patienten, die nur eine partielle Störung der Immunglobulinsynthese zeigen. Bernier u. a. (66) beschrieben 1972 ein Mädchen mit rekurrierenden Infektionen des Respirationstraktes und Diarrhoen, deren Serum- und Sekretimmunglobuline einen selektiven Mangel des Kappa-Kettentyps aufwiesen. Von diesem Mangel waren alle Immunglobulinklassen betroffen, die bis auf das reduzierte IgA (15 mg/100 ml) in normaler Konzentration nachweisbar waren. Der von den Autoren angegebene IgE-Mangel (20 ng/ml = ungefähr 10 IU/ml) kann bei einem Alter der Patientin von knapp 4 Jahren nicht mit Sicherheit beurteilt werden, da exakte Angaben über die IgE-Normbereiche bisher fehlen (s. auch Tabelle 3, Seite 14). Die Patientin zeigte einen partiellen Albinismus, einen Laktasemangel und eine Kappa-Lambda-Rate von 0,66. Eosinophile Zellen fehlten und Plasmazellen waren nur in verminderter Anzahl auffindbar. Anzeichen einer T-Zellsystemstörung, einer vermehrten Konzentration von freien L-Ketten oder eines erhöhten Katabolismus der L-Ketten fanden sich nicht. Da die Patientin aus einer Verwandtenehe stammte, ist ein autosomal rezessiver Vererbungsgang zu erwarten.

Für eine ursächliche Beteiligung der L-Ketten-Imbalance an der erhöhten Infektionsrate sprach der trotz zweifachen Immunisierungsversuches positiv verbleibende Schicktest und die markante Verminderung der Infektionshäufigkeit nach regelmäßiger Gammaglobulingabe.

Eine ähnliche Synthesestörung der Kappa-Formen beschrieben auch Barandun u. a. (52); zusätzlich beobachteten die Autoren einen weiteren Patienten, bei dem ein Synthesedefekt der Lambda-Formen vorlag. Die Kappa-Lambda-L-Kettenrate betrug 0,01 beim ersten und 6 beim zweiten Patienten. Beide Patienten litten unter Hypogammaglobulinämien und häufigen Infektionen. Die Spiegel der IgG-Untergruppen waren bei reduzierten IgG-Gesamtkonzentrationen vermindert bis normal. Eine T-Zellsystemstörung zeigte sich nicht.

Die Anzahl der immunglobulintragenden B-Lymphocyten war normal, die der Plasmazellen dagegen reduziert. Der Anteil der Kappa- und Lambda-Typen der L-Ketten im Cytoplasma der Plasmazellen entsprach dem Verhältnis in den Patientenseren. Ungeklärt blieb, warum nach PWM-Stimulation eine Normalisierung der Kappa-Lambda-Rate der cytoplasmatischen Immunglobulinmoleküle auftratt (61 : 39 % bzw. 69 : 31 %; Kontrolle: 63 : 37 %). Ebenso wie Bernier u. a. (66) fanden auch Barandun u. a. (52) keine Anzeichen eines Hyperkatabolismus der Kappa- oder Lambdaketten. Im übrigen beobachteten beide Autorengruppen megaloblastäre Veränderungen im Blutbild ihrer Patienten.

Bei der Diagnosestellung finden spezielle Immunelektrophoreseverfahren (z. B. RIA) ihre Anwendung.

Therapeutisch ist eine Gammaglobulingabe angebracht.

Es ist zu erwarten, daß ähnliche Störungen bei der H-Kettensynthese und in der Molekülstruktur der Ketten beschrieben werden.

3.3 Störungen der T-Lymphocytenreihe und kombinierte Störungen der T- und B-Lymphocytenreihen

3.3.1 Kongenitale Thymusaplasie bzw. -hypoplasie (DiGeorge-Syndrom)

Das nach DiGeorge benannte Syndrom wurde von diesem 1965 beschrieben (170). Inzwischen wird das Syndrom in das seltenere komplette und in das häufigere partielle DiGeorge-Syndrom unterteilt. Es ist gekennzeichnet durch eine Thymus aplasie oder eine -hypoplasie, eine erhöhte Infektionsneigung, einen Hypoparathyreoidismus sowie durch weitere Mißbildungen insbesondere des Herzens und der großen Gefäße.

Das DiGeorge-Syndrom entsteht durch eine Hemmungsmißbildung der 3. und 4. Schlundtasche. Normalerweise liefern diese die Anlagen für den Thymus und die Parathyreoideae. Zum besseren Verständnis soll die Thymusentwicklung im folgenden ausführlicher dargestellt werden:
Während der 6. Woche der Embryonalzeit lösen sich in ungestörten Fällen die 3. und 4. Schlundtasche von ihrem Mutterboden, dem entodermalen Schlunddarmepithel. Der Endteil beider Taschen erweitert sich zu je einer dorsalen und ventralen Ausbuchtung. Während das Epithel der dorsalen Ausbuchtung die Anlage der Parathyreoideae bildet, formen sich die ventralen Ausbuchtungen unter unwesentlicher Beteiligung der 4. Schlundtasche zu einem Epithelschlauch um, der Anlage für den Thymus. Die kaudalen, verdickten Abschnitte der beiden Epithelstränge der Thymusanlage vereinigen sich und wachsen dorsal des sich entwickelnden Sternums in den vorderen Teil des Mediastinums ein, um dann vor den großen Gefäßen und dem Herzbeutel zu liegen. Der lockere Zusammenhang zwischen Thymus und Parathyreoideae löst sich. Die von der 3. Schlundtasche stammenden Parathyreoideae werden an den unteren Pol und die von der 4. Schlundtasche stammenden an den oberen Pol der Thyreoidea verschoben. Bis zur 12. Embryonalwoche ist dieser Vorgang abgeschlossen. Es kommt dann im Thymus zur Ausbildung der Hassall'schen Körperchen und der Einwanderung proliferierender Lymphoblasten (88/548).

Während derselben Zeit der Embryonalentwicklung entstehen weitere Anlagen, die beim DiGeorge-Syndrom mißgebildet sein können. So kann man u. a. folgende Veränderungen finden: Hypertelorismus der Augen, ein verkürztes oder fehlendes Lippenphiltrum, tiefsitzende und mißgestaltete Ohrmuscheln, eine Mikrognathie, ein kleiner, fischmaulähnlicher Mund und kardiovaskuläre Mißbildungen.

Innerhalb der ersten Lebenstage werden die Begleitmißbildungen mit ihren Folgen klinisch auffällig. Entweder fällt zuerst der Herzfehler auf, oder der Hypoparathyreoidismus gibt sich durch eine schwere Tetanie zu erkennen. Bereits vor 150 Jahren berichtete Harington (+/zitiert nach 304) über ein Kind, das am 8. Lebenstag mit Krämpfen starb, und bei dem er nicht die geringste Spur einer Thymusdrüse fand.

Bei der Laboruntersuchung findet man die Serumkonzentrationen für Calcium (unter 3,8 mval/l bzw. unter 1,9 mmol/l) und Parathormon vermindert und für Phosphor erhöht (über 5,5 mval/l bzw. etwa über 3,1 mmol/l). Als Folge der Hypokalzämie können sich Herzrhythmusstörungen manifestieren. Die Tetanie kann durch Gabe von Parathormon, Vitamin D, Calcium oder durch Dihydrotachysterin therapiert werden.

Kongenitale kardiovaskuläre Mißbildungen werden fast immer gefunden. Finley u. a. (198) beobachteten sie bei 47 von 54 Patienten mit DiGeorge-Syndrom (87 %). Ein Truncus arteriosus communis persistens oder eine Fallot'sche Tetralogie (Pulmonalstenose, Hypertrophie des rechten Ventrikels, partielle Transposition der Aorta, Ventrikelseptumdefekt) - an sich seltene, angeborene Mißbildungen (5 - 7 % aller Herzfehler) - zeigten sich bei etwa 30 % der DiGeorge-Patienten (137/198). Etwa in dergleichen Häufigkeit finden sich Aortenbogenmißbildungen (z. B. doppelter Aortenbogen). So zweigt die rechte Arteria subclavia ver-

---

(+) Harington, H.
Absence of the thymus gland
London Medical Gazette 3 (1828 - 1829); S. 34

hältnismäßig häufig von der descendierenden Aorta ab (Arteria lusoria). Insgesamt gesehen sind Ventrikelseptumdefekte, so wie bei anderen Patienten mit Herzfehlern, die häufigsten Begleiterscheinungen.

Weitere kongenitale Anomalien offenbaren sich als Hydronephrose, Zwerchfellmißbildungen, Augenmißbildungen, Meckel'sche Divertikel, Veränderungen im ZNS, wie das Fehlen des Rhinenzephalons (137), sowie in Mittelohrveränderungen, wie z. B. eine Stapediushypoplasie (695). Fraglich ist, ob die häufig beobachtete geistige und psychomotorische Retardierung primär oder sekundär entstanden ist. Bei der Autopsie fand sich im übrigen bei etwa der Hälfte der Patienten eine sekundäre Nephrokalzinose (548), die mit einer reduzierten Parathormonwirkung auf die tubuläre Reabsorption von Calcium und eine daraus resultierende, ungehemmte Calciumausscheidung erklärt werden kann.

Bei den immunologischen Untersuchungen ergab sich folgendes Bild: Die Lymphocytenzahl ist normal oder leicht vermindert. Dabei ist der B-Lymphocytenanteil auf Kosten der T-Lymphocyten erhöht. Die verminderte T-Lymphocytenzahl führt zu einer reduzierten E-Rosettenbildung, während die Verschiebung zugunsten der B-Lymphocyten durch einen erhöhten Prozentanteil immunglobulintragender Zellen bemerkbar wird (211/656). T-Lymphocyten-abhängige Vorgänge, wie die Reaktionen des verzögerten Typs (Spätreaktionen), die Transformation nach Stimulation durch PHA, Concanavalin A (Con A) oder in der Lymphocytenmischkultur (MLC) sowie die Transplantatabstoßung, fallen abgeschwächt aus oder unterbleiben. Dagegen sind die Immunglobulinspiegel der Hauptklassen (IgG, IgM, IgA) unverändert. Es scheint aber, evtl. durch eine gestörte Helferzellfunktion bei stark reduzierten T-Lymphocytenzahlen, zu einer Störung in der Synthese spezifischer Antikörper zu kommen.

Das lymphatische System zeigt folgende Besonderheiten: Während die Lymphknoten klein und lymphocytenarm sind, treten die Hassall'schen Körperchen und die Plasmazellen in normaler Form und Anzahl auf. Die Keimzentren sind

meist unauffällig; gelegentlich wirken sie hypoplastisch oder sind in ihrer Zahl reduziert (624). Durch die Reduzierung des T-zellabhängigen Anteils entstehen die verkleinerten Lymphknoten und ein relativ erhöhter Retikulumzellanteil (400).

Das komplette Fehlen der Thymusdrüse kann erst post mortem gesichert werden, da hypoplastische oder ektopische Thymusdrüsen, wie sie beim partiellen DiGeorge-Syndrom vorkommen, häufig der klinischen Untersuchung entgehen. Ein erster Hinweis für eine Thymusmißbildung stellt der fehlende Thymusschatten in der p. a. und seitlichen Röntgenaufnahme dar. Faktoren, die vom Thymus freigesetzt werden (z. B. Thymopoetin), werden bei einer Thymusaplasie oder -hypoplasie nur in reduzierter Konzentration gefunden (314/397/656).

Während in der Frühphase insbesondere die tetanischen Anfälle und die Herzfehler zu klinischen Symptomen führen, manifestiert sich eine erhöhte Infektneigung erst im 2. oder 3. Lebenstrimenon. Häufig können dann orale Candidainfektionen, interstitielle Pneumonien, chronische Rhinitiden und chronische Diarrhoen beobachtet werden. Neben der gestörten T-Lymphocytenfunktion ist für eine verminderte Bakterizidie die gestörte Interaktion zwischen B- und T-Lymphocyten mitverantwortlich. Holubarsch u. a. (298) konnten einen direkten Einfluß des extrazellulären Calciums, das beim DiGeorge-Syndrom in der Regel reduziert ist, auf die Freisetzung lysosomaler Enzyme aus den PMN's nachweisen. Bei Erhöhung der Ca^{++}-Konzentration stieg die Freisetzung dieser Enzyme aus den Granula.

In-vitro-Inkubation von Knochenmarkszellen eines DiGeorge-Patienten mit normalem Thymusextrakt führte zu einer T-Lymphocytenausdifferenzierung (656). Es waren also bei diesem Patienten T-Vorläuferzellen vorhanden. Versuche mit Thymosin (304) weisen auf einen vom Thymus gebildeten Faktor hin, der die T-Zelldifferenzierung bewirkt. Erfolgreiche Korrekturen der Immunstörungen wurden durch die Transplantation fetalen Thymusgewebes erzielt (75/

132/304). Um eine Graft-versus-Host-Reaktion (GvH-Reaktion) zu vermeiden, wird Thymusgewebe transplantiert, das von Embryonen gewonnen wird, die die 14. Embryonalwoche noch nicht überschritten haben (24). Aus dem gleichen Grund sollten bei Bluttransfusionen (z. B. anläßlich einer Herzoperation) nur mit 2.000 Rad vorbestrahlte Blutkonserven Anwendung finden. Unbehandelte Konserven sind aber auch ohne GvH-Reaktion vertragen worden (656). Besserungen der immunologischen Funktionen wurden auch nach Transplantation von adultem Thymusepithel beobachtet, das zur Vermeidung einer GvH-Reaktion von den Lymphocyten des Spenders befreit werden muß (647).

Die bisher aufgeführten Zeichen des DiGeorge-Syndroms treten mit unterschiedlicher Häufigkeit auf. So sind Kinder beobachtet worden, die keine Herzfehler, keine dysmorphischen Zeichen, vorhandene Parathyreoideae oder trotz Hypocalcämie keine Tetanie aufwiesen. Differenzen gibt es auch bei der Ausprägung der Immunstörung. Hier liegt auch der Grund für die Abgrenzung zwischen dem partiellen und dem kompletten DiGeorge-Syndrom. Einmal können die Immunstörungen ganz fehlen oder nur schwach ausgeprägt sein, zum anderen sind sie besonders schwer ausgeprägt. Bei manchen Kindern geht die anfänglich normale Immunität zu einem späteren Zeitpunkt verloren (24); oder die anfängliche Immunstörung schwächt sich mit zunehmendem Lebensalter, etwa ab dem 4. oder 5. Lebensjahr, ab (304/548). Das letztere dürfte aber nur bei den leichteren Fällen des partiellen DiGeorge-Syndroms vorkommen. Möglicherweise besitzt der Thymus eine Reservekapazität. Der Calciumspiegel nähert sich meist in der frühen Kindheit dem Normwert (137/548).

Insgesamt ist die Prognose schlecht. Neben den manchmal bereits in den ersten Lebensstunden bemerkbaren Herzfehlern, die durch Zyanose, Tachykardien, Herzgeräusche, Arrhythmien usw. auffällig werden, treten die tetanischen Anfälle. Selbst bei einer Normalisierung der Immunlage ist die Lebenserwartung durch die Begleitmißbildungen stark eingeschränkt. Nach Finley u. a. (198) lebten im Jahr 1977

von 47 Patienten nur 11 im Alter von wenigen Monaten bis zu 27 Jahren. Die meisten Patienten sterben während des ersten Lebensmonates, nachdem sie in der Regel bereits in den ersten 48 Lebensstunden klinisch auffällig wurden. Als häufigste Todesursache werden Herzfehler (einschließlich der Operationszwischenfälle), Arrhythmien und die begleitenden chronischen Infektionen genannt.

Für eine Erblichkeit des DiGeorge-Syndroms gibt es kaum Anhaltspunkte. Bisher wurden lediglich von Steele u. a. (624) zwei Halbgeschwister mit DiGeorge-Syndrom beschrieben, deren Mutter Zeichen einer partiellen Thymus- und Parathyreoideaestörung aufwies. Daher werden äußere Einflüsse als auslösendes Moment für diese Hemmungsmißbildung vermutet.

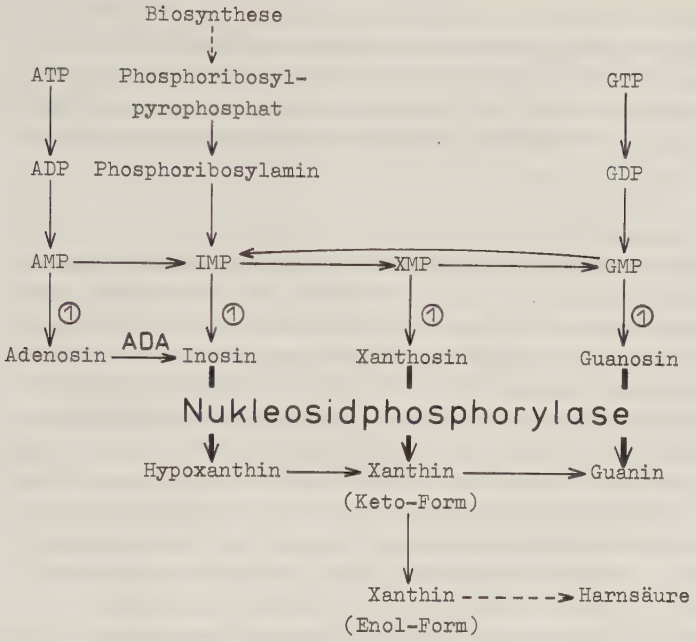
3.3.2 (Purin-) Nukleosidphosphorylasemangel

Nachdem Giblett u. a. 1972 bereits als erste über den Adenosindesaminasemangel (s. S. 99) berichtet hatten, gelangen ihr und anderen 1975 auch der Nachweis eines weiteren, biochemisch faßbaren Defektes im Purinkatabolismus, der zu einer Immunstörung führt (235). Inzwischen konnten insgesamt 8 Patienten mit einem Mangel der (Purin-) Nukleosidphosphorylase (NP), einer Lympho- und Granulocytopenie, einer megaloblastären Knochenmarksveränderung und einer erhöhten Infektionsneigung entdeckt werden.

Da der biochemische Defekt bei diesem Krankheitsbild faßbar ist und möglicherweise auch andere Immunstörungen auf einen Stoffwechseldefekt zurückzuführen sind, soll das Krankheitsbild trotz der geringen Anzahl der bisher bekannt gewordenen Patienten ausführlicher behandelt werden.

Die Aufgabe der Nukleosidphosphorylase ist die Abspaltung der Ribose von den Purinribosiden Inosin, Xanthosin, Guanosin sowie deren Desoxyformen unter Bildung der freien Purinbasen Hypoxanthin, Xanthin und Guanin. Da das Substrat der Nukleosidphosphorylase unter anderem auch Inosin ist, wird das Enzym in der Literatur auch als Inosinphosphorylase bezeichnet. In der Abbildung 4 (s. nächste Seite) ist der Anteil der Nukleosidphosphorylase am Purinabbau - und damit an der Harnsäurebildung - in vereinfachter Form dargestellt.

Die Immunabwehr der betroffenen Patienten wirkt zunächst ungestört, da Komplikationen nach Schutzimpfungen in den ersten Lebensmonaten nicht bekanntwurden. Dabei sind Mumps-, Masern-, BCG-, Pocken-, Poliomyelitis-, Diphtherie-, Tetanus- oder Pertussisschutzimpfungen durchgeführt worden (73/235/260/541/672). Die ersten Symptome der Infektionsneigung manifestierten sich in der Zeitspanne vom 1. Lebensmonat bis zum 7. Lebensjahr (73) und ließen sich durch ihren Schweregrad und ihren Verlauf von denen der üblichen Kinderkrankheiten abtrennen. Dabei standen Infektionen des



① = Purin-5'-Nukleotidase

Abb. 4: Schematische Darstellung der Nukleosidphosphorylasewirkung

Respirationstraktes, wie Pneumonien, Sinusitiden oder Keuchhusten, sowie Mittelohrentzündungen im Vordergrund. Weitere klinische Symptome neben einer ausgeprägten Lymphopenie (meist um 500 Lymphocyten pro mm^3) waren Diarrhoen (235), eine Zytomegalievirusinfektion (73), eine schwere Varizelleninfektion (73), Anämien (235/541), eine spastische Tetraparese (635), eine vorübergehende neurologische Störung mit Tremor und Ataxie (541) und ein vermindertes Größenwachstum (73/227).

Ein Junge starb nach einer im 2. Lebensjahr vorgenommenen Pockenschutzimpfung an einer generalisierten Ausbreitung der Impfviren trotz Transplantation einer fetalen Thymus-

drüse und der Gabe von Hyperimmunserum, Methisazon (+), Levamisol, Transferfaktor und vorbestrahlten Bluttransfusionen (260/672). Des weiteren verstarb eine Patientin an einem Lymphosarkom und eine ihrer Schwestern an einer GvH-Reaktion nach einer Bluttransfusion. Ein weiterer Patient verstarb an einer Varizellenpneumonie.

Untersuchungen des T-Lymphocytensystems zeigen eine Störung in diesem Teilbereich der Immunität an. Die Lymphocytentransformation nach Stimulation mit spezifischen und unspezifischen Antigenen bzw. Mitogenen sowie die E-Rosettenzahl sind abgeschwächt bzw. reduziert. Hautteste zur Beurteilung der zellulären Immunität (einschließlich der DNCB-Applikation) fallen negativ oder abgeschwächt aus. Das B-Zellsystem dagegen ist trotz einer absoluten Verminderung der B-Lymphocytenzahlen in seiner Funktion ungestört. Rich u. a. (541) sahen eine zusätzliche monoklonale Gammopathie und eine autoimmunhämolytische Anämie. Die Immunglobulinspiegel sind meist unauffällig und spezifische Antikörper werden von den Plasmazellen mit normalen Titern gebildet (541/635/672). Dabei ist nach den Beobachtungen von Gelfand u. a. (227) die auf die B-Lymphocyten einwirkende Helfer- und Suppressorzellfunktion der T-Lymphocyten ungestört.

Die Störung des T-Zellsystems entwickelt sich langsam und kann durch die abfallenden Lymphocytenzahlen, verminderte E-Rosettenbildung, verminderte Reaktionen auf PHA- oder PWM-Stimulationen und negativ werdende Tuberkulinteste verfolgt werden (635/672).

Histologisch findet man entsprechend dem T-Zelldefekt eine Lymphocytenverarmung in den thymusabhängigen Anteilen der peripheren, lymphatischen Organe. Die Keimzentren und die Plasmazellen in den Lymphknoten weisen auf das Nichtbetroffensein des B-Zellsystems hin. Bei der autoptischen Untersuchung einer Thymusdrüse zeigte sich diese

---

(+) Methisazon: antiviral wirkende Substanz besonders gegen Pockenviren

hypoplastisch mit einigen Hassall'schen Körperchen (672).

Pathogenetisch liegt den Störungen der Mangel der Nukleosidphosphorylase zugrunde (unter 1 % der normalen Aktivität). Dieser Mangel konnte bisher bei keiner weiteren Immunstörung gefunden werden (123).

Der Nukleosidphosphorylasemangel wird evtl. durch eine Veränderung des auf dem Chromosom 14 befindlichen Nukleosidphosphorylasegenlocus autosomal rezessiv vererbt, da die Eltern der Patienten etwa 50 % der Enzymaktivität besitzen (Ausnahme s. Literaturstelle 672). Die Aktivität der Nukleosidphosphorylase wird meistens in den Erythrocyten oder in den Fibroblasten gemessen (562). Das ermöglicht, erstens heterozygote Merkmalsträger zu erkennen und zweitens, wie beim ADA-Mangel, durch Untersuchung von Amnionzellen pränatal eine Diagnose zu stellen. Die Nukleosidphosphorylaseaktivität der Lymphocyten korreliert in der Regel mit der der Erythrocyten (Ausnahme s. Literaturstelle 260).

Auffällig wird der Nukleosidphosphorylasemangel unter anderem durch Veränderungen seiner Substrat- und Produktkonzentrationen. Während die Inosin- und Guanosinspiegel im Serum und im Urin stark erhöht sind, ist die Harnsäurekonzentration meist stark erniedrigt. Selten werden normale Harnsäurespiegel beobachtet (177). Bei Edwards u. a. (177) war im Plasma zweier Patienten mit partiellem Nukleosidphosphorylasemangel kein Guanosin nachweisbar. Adenosin ist nicht und Xanthosin ebenfalls nicht oder nur in Spuren nachweisbar. Das weist auf eine unbedeutende Rolle des Xanthosins im Stoffwechsel hin. Hypoxanthin und Guanin wurden trotz Nukleosidphosphorylasemangel im Urin gefunden (635), allerdings in geringer Konzentration. Möglicherweise können diese Stoffwechselprodukte auf einem Nebenweg in geringer Menge gebildet werden. Die Inosin-, Guanosin- und Harnsäurewerte erleichtern die Diagnose des Enzymmangels.

Die Frage der Beziehung zwischen Nukleosidphosphorylasemangel und Immunstörung konnte bisher nicht ausreichend beantwortet werden. Da Adenosin im Serum und im Harn nicht vermehrt vorkommt, scheint es keine kausale Rolle zu spielen. Die Zugabe des im Patientenserum verminderten Hypoxanthins, das bei normalen Lymphocyten eine Verstärkung der Reaktion auf eine PHA-Stimulation hervorruft, zeigte in-vitro keinen positiven Effekt (227). Das gleiche ergab sich nach Zufügung von Uridin oder Uridin plus Hypoxanthin. Höhere Inosinkonzentrationen hemmen beim PHA-Test Kontrolllymphocyten (227). Eine Hemmung der Phosphoribosylpyrophosphatbildung oder eine Blockade der Pyrimidinbiosynthese sollen möglicherweise bei der Ätiologie der Immunstörung eine Rolle spielen. Die Phosphoribosylpyrophosphatkonzentrationen waren aber nicht vermindert, sondern normal hoch (177) oder sogar erhöht (541).

Cohen u. a. (133) fanden bei Patienten mit Nukleosidphosphorylasemangel eine mehr als 1o-fach höhere Serumkonzentration an Desoxyguanosintriphosphat (dGTP). Da das Desoxyguanosin ein Substrat der Nukleosidphosphorylase ist, halten die Untersucher das dGTP für einen potentiellen, lymphocytotoxischen Metaboliten. Das Guanosintriphosphat (GTP) ist dagegen im Nukleosidphosphorylasemangelserum vermindert. Durch den Enzymmangel kann das Desoxyguanosin nicht abgebaut werden. Neben größeren Mengen, die im Urin ausgeschieden werden, wird der andere Teil zu dGTP synthetisiert. Dieses vermehrt gebildete dGTP soll über eine Hemmung der Ribonukleotidreduktasen die Synthese von Desoxycytidintriphosphat (dCTP) stören und dadurch die DNA-Produktion behindern, für die das dCTP unentbehrlich ist. Das mehrfach beobachtete megaloblastäre Aussehen der Knochenmarksausstriche könnte mit einem partiellen Block der Desoxyribonukleinsäuresynthese erklärt werden. Ein ähnliches Bild sieht man bei der hereditären Orotacidurie, einer Störung des Pyrimidinstoffwechsels, die mit einer megaloblastären Anämie, einer Leukopenie und einem retardiertem Wachstum einhergeht.

Die Möglichkeit, daß das vermehrte Inosin die Adenosindesaminaseaktivität hemmt und damit zu einem funktionellen

ADA-Mangel führt, ist weniger wahrscheinlich, da die beobachteten Erscheinungen im humoralen und zellulären Bereich der Immunität bei den beiden Enzymmangelzuständen nicht übereinstimmen. Der Nukleosidphosphorylasemangel scheint selektiv auf das T-Zellsystem zu wirken. Weshalb das der Fall ist, kann noch nicht beantwortet werden. Histochemisch fand man im Vergleich zu den B-Lymphocyten in Kontroll-T-Lymphocyten eine mehrfach höhere Aktivität der Nukleosidphosphorylase. Möglicherweise sind die B-Lymphocyten weniger empfindlich, besitzen einen anderen Purinabbauweg oder die Konzentration einer toxisch wirkenden Substanz ist aus anderen Gründen geringer. Anscheinend werden vor allem Subpopulationen der peripheren T-Lymphocyten von einer verkürzten Lebensdauer betroffen, da die Helfer- und Suppressorzellfunktionen intakt sind und T-Vorläuferzellen im Knochenmark in normaler Anzahl vorhanden sein sollen (227).

Die beobachtete langsame Entwicklung der Immunstörung kann durch mehrere Hypothesen erklärt werden. Einmal könnte in der pränatalen und perinatalen Periode der Lymphocytenstoffwechsel noch so gering sein, daß die Anhäufung des schädigenden Agens oder der Ausfall eines essentiellen Metaboliten erst langsam zu Störungen führt. Ein fehlender Metabolit könnte auch über die mütterliche Plazenta den Feten erreichen und so den Mangel für eine gewisse Zeit verdecken. Möglich ist auch, daß toxische Stoffwechselprodukte - oder solche, die zu toxischen Produkten führen - über die Plazenta und den mütterlichen Kreislauf ausgeschieden oder abgebaut werden, und daß so unter Zuhilfenahme des mütterlichen Ausscheidungssystems eine Störung der Stoffwechselregulation ausbleibt oder minimal ausfällt. Dafür könnte die Beobachtung sprechen, daß bereits im Nabelschnurblut erhöhte Inosin- und Guanosinkonzentrationen gefunden wurden (635).

Therapieversuche blieben meist ohne signifikanten Effekt. Nach Bluttransfusionen, die lymphocytenfrei sein sollten, war bei Giblett u. a. (235) das infektionsfreie Intervall verlängert. Sandman u. a. (562) sahen nach Bluttransfusionen keinen positiven Effekt. Die mit den Erythrocyten zu-

geführte Nukleosidphosphorylase scheint ihre Aktivität nicht so, wie erhofft, entfalten zu können. Gelfand u. a. (227) erreichten durch zweiwöchentliche Bluttransfusionen zwar keine Veränderung der immunologischen Parameter, berichteten aber über eine teilweise Normalisierung der Purinmetabolitenkonzentrationen im Urin.

Neuerdings beschrieben Staal u. a. (621) einen Therapieversuch mit vorbestrahlten Spendererythrocyten (15 ml pro Kilogramm Körpergewicht) und Plasmatransfusionen (20 ml pro Kilogramm Körpergewicht). Die Gabe erfolgte in der Regel nach jeweils 4 Wochen. In der Folgezeit erhöhten sich die Lymphocytenzahlen des peripheren Blutes und die vorher bestehende Granulocytopenie sowie die megaloblastären Knochenmarksveränderungen verschwanden. Die Urinspiegel der Purinmetaboliten näherten sich der Norm. Möglicherweise ließ ein vom Ausgangswert zwar verminderter, aber immer noch erhöht verbleibender dGTP-Spiegel nur die beobachtete, partielle Normalisierung der T-Zellfunktionen zu.

Eine von Gelfand u. a. (227) ebenfalls erprobte, 12-wöchige, orale Uridintherapie, wie sie bei der hereditären Orotacidurie angewendet wird, zeigte keinen Effekt (vgl. auch Literaturstelle 726).

Cohen u. a. (133) schlugen den Therapieversuch mit Desoxycytidin in der Annahme vor, daß das Gewebe das Nukleosid zum Nukleotid überführen würde und der Defekt im Nukleotidmangel begründet liegt.

3.3.3 Chronische mukokutane Candidiasis

Die chronische mukokutane Candidiasis (CMC) ist eine Immunstörung, bei der die chronische, mukokutane Infektion durch Candida-Erreger, hauptsächlich Candida albicans, im Vordergrund steht. Im Gegensatz zu den klassischen B- oder T-Zellstörungen sind systemische Infektionen, Impfzwischenfälle (z. B. nach Pockenimpfung) oder lebensbedrohliche Episoden ungewöhnlich.

Das Erscheinungsbild der CMC ist uneinheitlich. Sie ist - wie der Begriff der variablen Immundefekte im B-Zellsystem - ein Sammelbecken für Immundefekte im T-Zellsystem. Eine weitere Ähnlichkeit besteht darin, daß beide Erscheinungen wahrscheinlich überwiegend durch eine Differenzierungsstörung auf einer der letzten Stufen der B- bzw. T-Zellentwicklung verursacht werden. Für die Pathogenese und damit letztlich auch für die Therapie ist es von Wichtigkeit, daß klinisch gleichaussehende Candidainfektionen durch ganz unterschiedliche Immundefekte zustande kommen können.

Die Infektionen treten meistens innerhalb der ersten Lebensmonate als resistenter Candidabefall oder als Windelekzem auf und schreiten in den typischen Fällen von den Arealen um den Körperöffnungen in Richtung zu den Extremitäten, dem behaarten Kopf, der Gesichtshaut und den Nägeln weiter (56). Eine Ausbreitung im Gastrointestinaltrakt oder als Sepsis ist dagegen die Ausnahme. Die pathohistologischen Zeichen der chronischen Candidiasis sind Epithelhyperplasien mit oberflächlicher Infiltration durch Candidahyphen und eine diffuse Infiltration der Haut durch Lymphocyten, Plasmazellen und gelegentlich durch einige Monocyten (386).

Chipps u. a. (124) wiesen darauf hin, daß etwa die Hälfte der Patienten mit CMC weitere Infektionen in der Vorgeschichte aufweisen. Dies sind vor allem rezidivierende bakterielle Pneumonien, die von Bronchiektasen begleitet werden können, außerdem rezidivierende Abzesse, Zoster und chronische Mittelohrentzündungen.

Bei einem nicht unbedeutenden Teil der Patienten zeigen sich Unterfunktionen der Nebenschilddrüsen, der Schilddrüse, der Nebennierenrinde und der Gonaden sowie ein Diabetes mellitus oder eine perniziöse Anämie (304/349/573). Außerdem entwickeln manche Patienten Zahnschmelzdysplasien oder Alopezien, und zwar in erster Linie eine Alopecia areata.

Die B-Zellfunktion ist im wesentlichen intakt, obwohl ein selektiver IgA-Mangel beschrieben wurde (573). Oxelius (497) untersuchte bei einem CMC-Patienten die IgG-Untergruppen und fand eine leicht erhöhte IgG_1-Konzentration; die übrigen Untergruppen waren unauffällig. Die Serumantikörper gegen Candidapilze sind eher vermehrt vorhanden. Ein markanter Defekt im T-Zellsystem fehlt. Die Bandbreite der Störungen reicht von einer Thymusdysplasie (573) bis zu einer minimalen Störung, die lediglich durch eine ausbleibende, zelluläre Immunantwort auf Candidaantigene auffällig wird. Es gibt aber auch Patienten, die generell eine Anergie auf verschiedenartige Antigene zeigen. Patientenlymphocyten reagieren mit einer normalen oder einer abgeschwächten Transformation auf PHA (124), andere zeigen einen Defekt bei der Bildung des Makrophagenhemmfaktors (MIF; (349/441)). Neben der verminderten Synthese chemotaktischer Faktoren nach in-vitro-Zusatz von C. albicans war in einigen Beobachtungen auch die chemotaktische Beweglichkeit und die Cytotoxizität der Monocyten und Granulocyten defekt (171/526/607).

An der unterschiedlichen Ausprägung der Immunstörung und den daraus resultierenden Krankheitsbildern erkennt man deutlich die Uneinheitlichkeit des Syndroms der chronisch mukokutanen Candidiasis.

Pathogenetisch handelt es sich wahrscheinlich um einen intrazellulären Defekt der T-Zellen und/oder der Makrophagen. Die bei der chronischen mukokutanen Candidiasis gehäuft aufzufindenden Autoantikörper könnten mit einer gestörten Suppressorfunktion der T-Lymphocyten auf die diese Antikörper produzierenden Zellen erklärt werden. Die Bildung dieser Autoantikörper auf dem Boden einer Störung im

T-Zellsystem führt sekundär zu den oben erwähnten Endokrinopathien.

Die Therapie mit Amphotericin B ist durch die Nebenwirkungen belastet (Nephrotoxizität und Hypokaliämie). Eine Behandlung mit dem relativ besser verträglichen 5-Fluor-Cytosin hat den Nachteil, daß neben bereits resistenten Candidastämmen eine Resistenzentwicklung unter der Therapie auftreten kann. Eine aggressive Amphotericin-B-Gabe führte in einigen Fällen zu einer Umkehr der immunologischen Parameter in Richtung zum Normalen.

Neben Knochenmarks- und Thymustransplantationen ist die Therapie mit Transferfaktor möglich (579). Sie hat teilweise beachtliche Erfolge erzielt, die allerdings häufig nur vorübergehender Natur waren und wiederholte Gaben notwendig werden ließ. Nach Transferfaktorgabe wurde eine Normalisierung der chemotaktischen Antwort beobachtet (607). Von einigen Autoren wird der Versuch einer kombinierten Amphotericin-B- und Transferfaktorgabe empfohlen. Spontanremissionen sind möglich.

3.3.4 Immunmangel bei der Ataxia teleangiectatica (Louis-Bar-Syndrom)

Trotz der Beschreibung von Einzelheiten des Syndroms 1926 durch Syllaba und Henner (+) und 1941 durch Louis-Bar (++) begann die Untersuchung dieses Krankheitsbildes erst vor etwa 20 Jahren. Dabei zeigte sich die anfänglich nicht bemerkte Immunstörung als weiteres Symptom zu der bereits beschriebenen Ataxie und den Teleangiektasien. Das Krankheitsbild wird in der Literatur teilweise noch nach der "Neu"-Beschreiberin als Louis-Bar-Syndrom bezeichnet.

In der Regel fällt bei den Patienten zunächst, etwa zum Zeitpunkt der ersten Gehversuche, eine Störung in der Koordination der Körperbewegungen auf. Diese sich progressiv verhaltende Ataxie greift auf die Extremitäten über und führt später unter anderem zu einer skandierenden Sprache. Im weiteren Verlauf kommt es zur Ausbildung eines groben Intentionstremors und zu abgeschwächten Eigenreflexen. Sensibilitätsausfälle treten nicht auf; ausgenommen davon sind abgeschwächte Vibrations- und Lageempfindungen bei älteren Patienten. Beim Romberg'schen Stehversuch beobachtet man im Gegensatz zur Friedreich'schen Ataxie keine Fallneigung (87), da die Tiefensensibilität intakt ist.

(+) Syllaba, L./Henner, K.
Contribution à l'indépendence de l'athétose double idiopathique et congénitale: atteinte familiale, syndrome dystrophique, signe du réseau vasculaire conjonctival intégrité psychique
Revue Neurologique 1 (1926); S. 541 - 562

(++) Louis-Bar, D.
Sur un syndrome progressif comprenant des télangiectasies capillaires cutanées et conjonctivales symétriques, à disposition naevoïde et des troubles cérébelleux
Confinia Neurologique 4 (1941); S. 32 - 42

Durch die Hypotonie des Gesichts entsteht eine auffällige Mimik. Der ataktische Gang, die leichte Ermüdbarkeit und auftretende Skelettdeformitäten zwingen einen Großteil der Patienten zu Beginn der 2. Lebensdekade zum Benutzen des Rollstuhls.

Die ataktische Komponente der jüngeren Patienten kann mit zunehmendem Lebensalter durch Ausfälle im extrapyramidalen System überlagert werden. Durch myoklonische Zuckungen wird die Choreoathetose sichtbar. Bei der Okulomotorik fällt neben einer Apraxie der Augenbewegungen ein Strabismus oder ein Fixationsnystagmus auf. Im frühen Erwachsenenalter werden Rückenmarksveränderungen erkennbar, die sich u. a. als neurogenbedingte Muskelatrophien manifestieren.

Eine geistige Retardierung leichterer Art tritt etwa bei einem Drittel der Patienten auf. Einschränkend muß dazu gesagt werden, daß der Einfluß der verminderten Beweglichkeit und der Benachteiligung durch die Krankheit im allgemeinen in seiner Auswirkung auf die Psyche der Patienten unbekannt ist. Den Patienten wird eine humorvolle bis leicht euphorische Wesensart nachgesagt, wie sie von Patienten mit multipler Sklerose bekannt ist.

Die Teleangiektasien zeigen sich etwa im Zeitraum vom 3. bis 8. Lebensjahr erstmalig, also später als die ersten neurologischen Symptome. Es waren aber auch schon Teleangiektasien bei der Geburt nachweisbar. Manchmal manifestieren sie sich aber auch erst wesentlich später und nur in leichterer Ausprägung. Auch die symmetrisch auftretenden Teleangiektasien verhalten sich progressiv. Meist findet man sie zunächst an den Konjunktiva bulbi. Ansonsten werden sie bevorzugt an den Ohrmuscheln, den Augenlidern, einem schmetterlingsförmigen Bereich beidseits der Nasenwurzel, in der Nackenfalte, an den Ellenbeugen und in den Kniekehlen gebildet. Seltener sind auch die Hand- und Fußrücken oder der harte oder weiche Gaumen betroffen. Hämorrhagische Diathesen aufgrund einer Verbrauchskoagulopathie gehen von den Teleangiektasien nur selten aus.

Die Patienten mit Ataxia teleangiectatica zeigen mit zunehmendem Alter weitere Besonderheiten. So wirken ihre Haut und ihre Haare häufig vorgealtert. Durch ihre unelastische Eigenschaft erhält die Gesichtshaut ein sklerodermaähnliches Aussehen. Als Folge davon verändert sich der Gesichtsausdruck. Daneben fallen Hyperpigmentationen, Hypopigmentationen, Hautatrophien, ein partieller Albinismus, eine Vitiligo oder Café-au-lait-Flecke auf. Basaliome oder senile Keratosen zeigten sich bereits bei Patienten im 3. Lebensjahrzehnt (537). Die Hautveränderungen entwickeln sich - wie die Teleangiektasien - bevorzugt an lichtexponierten Stellen. Eine weitere Besonderheit ist die Beobachtung, daß bei den meisten, aber nicht bei allen Patienten mit Ataxia teleangiectatica das Größenwachstum retardiert ist.

Man findet Leberstörungen und als Zeichen einer endokrinen Dysfunktion einen Hypogonadismus oder abnormal ausfallende Glukose-Toleranz-Teste. Die Leberdysfunktion zeigt sich in einer leichten Erhöhung der Enzymaktivitäten (LDH, SGOT, SGPT; (425)). Der Hypogonadismus ist in der Regel hypergonadotrop und wird erst bei älteren Patienten auffällig (425/426/724).

Die nicht bei jedem Patienten auftretende Infektionsneigung (322) zeigt sich etwa ab dem 3. Lebensjahr durch Infektionen, die den oberen und unteren Respirationstrakt einschließlich der Nasennebenhöhlen und der Mittelohren bevorzugen. Gehäuft kommt es im Verlauf der Erkrankung zur Ausbildung von Bronchiektasen. Hautinfektionen entstehen besonders an den veränderten Hautpartien. Nahezu alle Patienten entwickeln irgendwann eine Impetigo contagiosa (537). Daneben finden sich an der Haut des öfteren seborrhoische Dermatitiden. In der Anamnese fehlen generalisierte Pilz- oder Virusinfektionen. Kinderkrankheiten, wie Varizellen, Masern oder Mumps, verlaufen in der üblichen Form.

Der Tod der Patienten tritt gewöhnlich im 2. oder 3. Lebensjahrzehnt ein. Es gibt aber auch Patienten, die die 5.

Lebensdekade erreicht haben (87). Jason und Gelfand (322) berichteten über eine Patientengruppe, die neben leichteren Immunstörungen und fehlenden endokrinologischen Defekten auch nur eine geringere oder keine von der Norm abweichende Infektionsneigung aufwiesen. Aus solchen Patienten dürfte sich die Gruppe der länger Überlebenden zusammensetzen.

Etwa die Hälfte der Patienten verstirbt an einer Pneumonie. Daneben stellen Malignome oder Malignome plus Pneumonien eine nicht unerhebliche Todesursache dar. Die Malignome sind besonders lymphoretikulären Ursprungs. Neben Leukämien, Non-Hodgkin-Lymphomen und dem Morbus Hodgkin sind aber auch Astrozytome, zerebelläre Medulloblastome, ovarielle Dysgerminome, zystische Gliome des Frontallappens, Adenokarzinome des Magens oder Adenome der Schilddrüse beschrieben worden (87/425). Nach Spector u. a. (617) entwickelten 11,7 % der Patienten mit Ataxia teleangiectatica Malignome (33 von 283).

Bei der Autopsie kann man im Nervensystem folgende Veränderungen finden: Atrophien der Kleinhirnrinde, die besonders die Purkinjezellschicht betreffen, des weiteren Degenerationen des Nukleus dentatus des Kleinhirns, des Nukleus olivarius in der Olive und der Substantia nigra, eine Entmarkung des spinalen Hinterstranges und der spinocerebellären Bahnen sowie Veränderungen in den Vorderhornzellen ("Ghost cells") und in den peripheren Nerven. Trotz der choreoathetotischen Komponente konnten bisher keine pathologischen Befunde in den Basalganglien erhoben werden (87/425).

Bei den Teleangiektasien handelt es sich um erweiterte Verästelungen kleiner Venen, die dem Subkapillarplexus nachgeschaltet sind. Sie werden in der Haut und den Konjunktiven beobachtet; im Gehirn finden sich vergrößerte Venolen (87). Eine Zuordnung der veränderten Gehirngefäße zu den neurologischen Symptomen ist nicht sicher möglich; eine Ischämie als pathogenetische Grundlage der neurologischen Veränderungen wurde ausgeschlossen. Anders als bei

der hereditären Teleangiektasie (Osler-Rendu) sind im Gastrointestinaltrakt keine Teleangiektasien auffindbar.

Die Ovarien weiblicher Patienten zeigen häufiger Anomalien. Sie sind manchmal nur klein ausgebildet und enthalten keine Keimzellen, oder die Ovarien fehlen sogar vollständig. Dementsprechend weisen einige Patienten, wie oben bereits erwähnt, einen hypergonadotropen Hypogonadismus auf.

Bevor die histologischen Befunde der lymphatischen Organe dargestellt werden, sollen erst die meßbaren Veränderungen der Immunität genannt werden. Bei etwa einem Drittel der Patienten findet man im Differentialblutbild eine meist leichtgradige Lymphopenie. Des weiteren zeigt sich eine Normabweichung der Immunglobulinkonzentrationen. Das IgG kann vermindert, normal oder vermehrt vorhanden sein. Dabei beobachtete Oxelius (497) bei einem Patienten mit normalem IgG-Spiegel und dem Gm-Marker Gm(4,5) verminderte bzw. nicht nachweisbare IgG_2- und IgG_4-Konzentrationen. Der IgM- und IgD-Spiegel ist in der Regel unauffällig. Dagegen besitzen etwa 80 - 90 % der Patienten mit Ataxia teleangiectatica keine oder nur verringerte IgE-Konzentrationen und etwa 60 - 80 % keine oder nur verringerte IgA-Konzentrationen (25/74/110/523). Nur ein Teil der Patienten (etwa 50 %) besitzt beide Störungen gleichzeitig.

Zwischen dem IgE-Mangel oder dem kombinierten IgE- und IgA-Mangel und der sinopulmonalen Infektionshäufigkeit konnte keine Korrelation gefunden werden. Patienten mit IgA-Mangel und nicht verringertem IgE scheinen sogar eher von der Infektionsneigung betroffen zu sein (523). Der IgA-Mangel betrifft das Serum-IgA und das Sekret-IgA. Es wurde auch über Patienten mit vermehrtem IgA berichtet (425). Der IgA-Mangel prägt sich mit höherem Lebensalter der Patienten stärker aus (25). Bei zwei Patienten mit IgA-Mangel und erhöhtem IgA-Katabolismus konnten gegen IgA-Moleküle gerichtete, spezifische Autoantikörper nachgewiesen werden (425). Ansonsten entsteht der IgA-Mangel durch eine reduzierte Synthese des Antikörpers. Bei zwei

darauf untersuchten Patienten war der Anteil der an der Oberfläche IgA tragenden B-Lymphocyten vermehrt (11,8 % statt 4,7 % der Kontrolle; (212)). Möglicherweise ist der Differenzierungsschritt zur IgA-sezernierenden Plasmazelle behindert und der erhöhte B-Lymphocytenanteil ist Ausdruck eines Rückkoppelungsmechanismus.

Die unterschiedliche Ausprägung der Immunstörung bei den Patienten zeigt sich am deutlichsten im Bereich der zellgebundenen Immunität. Entsprechende Teste fallen sehr unterschiedlich aus. Wie beim Wiskott-Aldrich-Syndrom ist die Störung des T-Zellsystems wahrscheinlich progressiver Art. Eine Stimulierung mit PHA führt zu normalen, abgeschwächten oder ausbleibenden Transformationen der T-Lymphocyten (424). Andere Testergebnisse, wie die fehlende DNCB-Sensibilisierung oder die verzögerte Hauttransplantatabstoßung, weisen auf die Störung im T-Lymphocytensystem hin. Levis u. a. (395) sahen keine normale Reaktion der Patientenlymphocyten auf gewöhnliche Antigenreize (Tetanustoxoid, C. albicans usw.). Im E-Rosettentest sind die T-Lymphocyten, entsprechend der Lymphopenie, häufig vermindert.

Der Thymus ist in der Regel dysplastisch oder hypoplastisch. Oft fehlen die Hassall'schen Körperchen, und eine Abgrenzung zwischen dem Thymusmark und der Thymusrinde ist nicht erkennbar. Die Thymocyten sind vermindert und die epithelialen Anteile des Thymus (epitheliogene, entodermale Retikulumzellen) relativ vergrößert. In den Lymphknoten fallen die Lymphocytenverminderung der kortikalen und parakortikalen Felder und die nur selten vollständig ausgebildeten Keimzentren auf. Auch die Milz zeigt, wie das übrige periphere lymphatische Gewebe, eine Lymphocytenreduzierung in den thymusabhängigen Anteilen (74/425).

Die Pathogenese der Ataxia teleangiectatica ist bisher nicht abgeklärt. Ein Erklärungsversuch geht davon aus, daß die Thymusdrüsen der Patienten ein embryonales Aussehen zeigen. Durch eine Störung in der Interaktion zwischen

Zellen entodermalen und mesodermalen Ursprungs soll der epitheliale, embryonale Thymus - sowie die Leber und das darmassoziierte Gewebe - keine mesenchymale Stimulation zur lymphoiden Ausreifung erhalten. Mit dieser Ausreifungsstörung erklären einige Autoren auch die Teleangiektasien.

Beobachtungen, daß Patienten mit Ataxia teleangiectatica erhöhte Alpha-Fetoprotein- (322/682) bzw. Beta-Fetoproteinspiegel (408) und abnormale Kollagene besitzen, stimmen mit dieser Hypothese überein. Alpha-Fetoprotein wird von fetalen Leber- oder Dottersackzellen gebildet und sinkt nach der Geburt auf Konzentrationen im Nanogrammbereich ab (unter 30 ng/ml Serum). Murgita und Tomasi (459) wiesen bei Mäusen eine das B- und T-Zellsystem betreffende, immunsuppressive Wirkung des Alpha-Fetoproteins nach. Dieser immunsuppressive Effekt könnte die von McFarlin und Oppenheim (424) bei Patienten mit Ataxia teleangiectatica beobachteten Anzeichen für einen Plasmainhibitor der Lymphocytentransformation erklären. Andere Patienten mit Immunstörungen sowie die Geschwister oder die Eltern der Patienten besitzen kein erhöhtes Alpha-Fetoprotein (682). Das Beta-Fetoprotein, das nach Lopukhin u. a. (408) vermehrt sein soll, ist nach Alpert u. a. (19) mit dem normalen Leberferritin identisch.

Die Leberdysfunktion könnte das Zeichen eines nicht ausgereiften Organs sein. Eine fehlende Organausreifung wurde außer für den Thymus auch bei den Ovarien einiger Patientinnen beschrieben. Nishizuka und Sakakura (472) sahen bei Mäusen als Folge einer frühzeitig durchgeführten Thymektomie - analog zu den Patientinnen mit einer Ataxia teleangiectatica - eine Ovardysgenesie, die durch eine am 7. Lebenstag vorgenommene Reimplantation einer Thymusdrüse vermieden werden konnte. Möglicherweise wird die Ovarausbildung über einen Thymusfaktor mitreguliert.

Sugimoto u. a. (641) fanden erhöhte Plasmaspiegel der karzinoembryonalen Antigene (CEA) bei 5 untersuchten Patienten. Die Alpha-Fetoproteinspiegel waren ebenfalls erhöht. Keiner der Patienten zeigte über einen Zeitraum von 1 bis

3 Jahren Anzeichen eines Malignoms entodermalen Ursprungs, durch das die CEA-Erhöhung verständlich werden könnte. Normalerweise führt die Differenzierung des Verdauungstraktes zu einer Hemmung der CEA-Ausbildung. Die Beobachtungen sind daher als weitere Hinweise auf eine Ausreifungsstörung zu werten. Gleichzeitig auftretende, niedrige IgA- und IgE-Konzentrationen können nach Sugimoto u. a. (641) als Störung der Immunglobulinsynthese im Intestinaltrakt, bedingt durch den Defekt in der Gewebeinteraktion, interpretiert werden.

Andere Untersucher glauben an eine primäre Störung der Immunität, die sekundär in der Folge einer viralen oder autoaggressiven Zerstörung zu den Veränderungen der anderen Organe führt.

Kaufmann und H. C. Miller (337) untersuchten Serum von 6 Patienten und fanden bei 4 einen komplementbindenden IgM-Antikörper, der spezifisch gegen T-Lymphocyten und Gehirnzellen reagierte. Die Autoren meinen, daß die Patienten einen Autoantikörper produzieren, der gegen ein Alloantigen der beiden Zellarten gerichtet sei. Die Cytotoxizität des Antikörpers soll gegen Purkinjezellen, gegen gewisse Hirnzellen der weißen Substanz sowie gegen bestimmte Subpopulationen der T-Lymphocyten gerichtet sein. In den infektionsfreien Intervallen waren diese Antikörper nicht nachweisbar. Die Ataxia teleangiectatica stellt danach eine Autoimmunerkrankung dar, die durch das Fehlen oder die Reduzierung bestimmter Suppressor-T-Lymphocyten zustande kommen könnte.

Mit einer gestörten Suppressorzellfunktion ließe sich die erhöhte Neigung der Patienten zur Entwicklung von Autoantikörpern und Malignomen vereinbaren. Andererseits kann auch eine Immunsuppression durch das Alpha-Fetoprotein die Entstehung der Malignome begünstigen. Für die ungenügende Produktion spezifischer Antikörper könnte eine gestörte Helferzellfunktion verantwortlich gemacht werden.

Ein weiterer Erklärungsversuch zur Pathogenese der Ataxia teleangiectatica weist auf den beobachteten Defekt in der Wiederherstellung zerstörter DNA-Stränge hin (378). Diese defekte "DNA-Reparatur" wurde auch bei anderen Krankheitsbildern beschrieben, die einige ähnliche Symptome besitzen (Xeroderma pigmentosum (+); Progerie = Hutchinson-Gilford-Syndrom). Dazu paßt die Feststellung, daß die Teleangiektasien und die Hautveränderungen bevorzugt an den lichtexponierten Arealen auftreten. Die aus dem defekten Reparaturmechanismus resultierende Chromosomenbrüchigkeit bevorzugt nach den Beobachtungen von Jason und Gelfand (332) die D-Chromosomengruppe.

Daneben existiert eine Hypothese, nach der die Ataxia teleangiectatica durch eine Schädigung fetaler, lymphoider Strukturen durch mütterliche IgG-Antikörper - ähnlich dem Morbus haemolyticus neonatorum - entstehen könnte (++).

McKusick und Cross (426) beobachteten in der religiösen Sekte der Old Order Amish das Nebeneinander von Ataxia teleangiectatica und Schweizer Form der schweren kombinierten Immundefekte (SCID). Die Autoren hielten die Ataxia teleangiectatica für eine mildere Form und zogen die Möglichkeit in Betracht, daß beide Erscheinungen Ausprägungen eines allelen Genes seien.

Das wahrscheinlich autosomal rezessiv vererbte Syndrom weist bei etwa der Hälfte der erhobenen Familienanamnesen einen weiteren Patienten auf. Heterozygote werden zum Teil durch eine erhöhte Malignomrate und Autoantikörperproduktion, durch einen Defekt der "DNA-Reparatur" oder durch einen abgeschwächt ausfallenden Test der zellgebundenen Lympholyse erkennbar (395).

(+) Dupuy und Lafforet (175) sahen darüber hinaus bei Patienten mit Xeroderma pigmentosum einen partiellen Defekt im T-Lymphocytensystem.

(++) Snoijink, J. u. a.
Ataxia teleangiectasia as a possible expression of maternal-fetal incompatibility. Immunology of reproduction
Proc. Sec. Int. Symp. Varna (1971), Acad. Sc. Press Sofia (1973); S. 444 (zitiert nach 113)

Cox u. a. (151) empfahlen, bei fraglichen Patienten die Radiosensitivität einer Hautfibroblastenkultur zu messen. Einen Hinweis auf die Diagnose der Ataxia teleangiectatica gibt das langsamere Wachstum der kultivierten Zellen und die nach Bestrahlung stärkere Reduzierung der entstehenden Zellkolonien. Dieser mit dem defekten DNA-Reparaturmechanismus zusammenhängende Test kann möglicherweise auch pränatal an Amnionzellkulturen zur Diagnosestellung beitragen.

Eine durchgeführte Knochenmarkstransplantation führte zu keiner Änderung in der Progressivität der neurologischen Symptome. Transplantationen fetaler Thymusdrüsen ergaben im allgemeinen keine immunologische Normalisierung (siehe aber unten). Thymosingabe veränderte die T-Zellfunktion zwar positiv, beeinflußte den neurologischen Status aber ebenfalls nicht. Eine weitere Therapiemöglichkeit, die Transferfaktorgabe, resultiert zwar in einer Besserung der Laborparameter, klinisch wurde allerdings kein Effekt sichtbar (s. auch Literaturstelle 64).

Lopukhin u. a. (408) beschrieben ein Verfahren der "en-bloc"-Transplantation des Sternums, des Thymus und eines Teils der großen Gefäße in der Annahme, daß das hämatopoetische Gewebe des Sternums und der transplantierte Thymus die Immunität wieder herstellen würden. Das Transplantat wurde Totgeburten entnommen. Bei einem Patienten konnte im Verlauf von 12 Monaten eine teilweise Remission der neurologischen Erscheinungen bzw. ein Stillstand der Progredienz und eine Rekonstitution der Immunität beobachtet werden. Bisher blieb dies aber eine Einzelbeobachtung.

Insgesamt gesehen bleibt die Therapie symptomatisch. Neben einer regelmäßigen Gammaglobulingabe und einer entsprechenden antibiotischen Behandlung im Bedarfsfall gibt es keine effektiven Therapievorschläge. Nebenbei sei erwähnt, daß Medikamentenallergien wegen der gestörten Immunität nur selten beobachtet wurden.

3.3.5 Immunstörung mit Thrombocytopenie und Ekzem (Wiskott-Aldrich-Syndrom)

Nach Wiskott (712) und Aldrich (11), die dieses Krankheitsbild 1936 bzw. 1954 zuerst beschrieben, wird das Syndrom als Wiskott-Aldrich-Syndrom (WAS) bezeichnet. Neben einer Ekzemneigung und einer Thrombocytopenie, die zu zahlreichen Blutungen führen kann, ist eine erhöhte Infektneigung kennzeichnend. Das Krankheitsbild wird X-chromosomal rezessiv vererbt und betrifft daher fast ausschließlich Knaben, die in der Regel innerhalb des 1. Lebensjahrzehnts an den Auswirkungen des Syndroms versterben. Ein ähnliches, aber abgeschwächteres Krankheitsbild ist auch bei weiblichen Personen beobachtet worden (304/188: ohne Thrombocytopenie). Die heterozygoten Überträgerinnen wirken gesund (284) und können - wenn überhaupt - nur durch verminderte Thrombocytenzahlen ermittelt werden (68). Eine Grenze für diese Thrombocytenzahl ist bisher nicht definiert worden.

Meistens manifestiert sich bei den betroffenen Kindern zunächst die Thrombocytopenie in Form von früh auftretenden Blutungen, die sich als Haut- oder Schleimhautpetechien, als Blutungen aus Ohr oder Nase oder als Blutbeimengungen zum Stuhl zeigen. Einige Patienten verstarben durch cerebrale Hämorrhagien. Die Thrombocytopenie ist in der Regel hochgradig ausgeprägt; manchmal werden allerdings auch subnormale Werte erreicht (5.000 - 100.000 Thrombocyten/mm^3). Daneben ist die Thrombocytenüberlebenszeit verkürzt. Der Defekt liegt wahrscheinlich intrakorpuskulär und läßt sich von durch Autoantikörper hervorgerufenen Thrombocytopenien abtrennen, die im Gefolge anderer Immunstörungen beobachtet werden können (640).

Das Ekzem kann von seiner Morphe her nicht vom endogenen Ekzem differenziert werden. Hier deutet sich ein Zusammenhang mit den hohen IgE-Konzentrationen der WAS-Patienten an. Es existiert daneben auch eine Form des WAS, bei der keine Ekzemneigung auftritt (68).

Charakteristische Lokalisationen der zahlreichen Infektionen sind das Ohr, die Lunge und der ekzematös veränderte Teil der

Haut. Fast immer finden sich in der Anamnese chronische Otitiden, Pneumonien oder Hautabzesse. Von mehreren WAS-Patienten wurde berichtet, daß sie in den ersten Lebensmonaten BCG- oder Pockenschutzimpfungen bzw. Varizellen- oder Rötelninfektionen ohne größere Komplikationen tolerierten. Dies spricht für eine zum Zeitpunkt der Geburt intakte oder nur gering gestörte Immunabwehr.

Die kombinierte Immunstörung des WAS zeigt sich in zahlreichen Normabweichungen des humoralen und zellulären Immunsystems. Im B-Zellsystem fällt eine Veränderung der Immunglobulinspiegel auf. Neben normalem oder leicht erhöhtem IgG sind die IgM-Konzentrationen verringert und die IgA- und IgE-Spiegel zum Teil extrem gesteigert. Buckley und Fiscus (110) fanden einen etwas reduzierten IgD-Spiegel. Eine IgG-Verminderung war durch eine Reduzierung der IgG_3- und IgG_4-Untergruppen bedingt. Der auf dem Fc-Teil der IgG-Moleküle befindliche Gm-Faktor (Gamma marker) könnte beim homozygoten Vorhandensein von Gm(-5) ein Merkmal für verminderte IgG_3-Spiegel darstellen (497).

Trotz eines zum Teil erheblichen Hyperkatabolismus der Immunglobuline ist eine erhöhte Serumkonzentration nachweisbar. Die Halbwertzeit der Immunglobuline ist etwa auf die Hälfte bis ein Viertel der Normwerte reduziert. Da jedoch die Syntheserate auf das bis zu 7-fache, besonders für IgA, gesteigert ist, wird der Hyperkatabolismus überkompensiert. Die IgM-Moleküle besitzen zwar eine verringerte Halbwertzeit, aber keine erhöhte Syntheserate. Damit wird der reduzierte IgM-Serumspiegel verständlicher. Der Hyperkatabolismus und die Synthesesteigerung sind nicht auf die Immunglobuline beschränkt; auch das Albumin wird davon betroffen (79). Möglicherweise ist die Suppressorfunktion der T-Lymphocyten gestört. Andererseits kann damit die Überproduktion der Albumine nicht erklärt werden. Die Anzahl der B-Lymphocyten im peripheren Blut ist normal.

Natürlich vorkommende Antikörper, wie die gegen die polysaccharidenthaltenden Blutgruppendeterminanten (Isohämagg-

lutinine), fehlen oder sind nur mit niedrigen Titern nachweisbar (79). Daher glaubte man zunächst an einen speziellen Defekt in der Antikörperbildung gegen Polysaccharidantigene. Cooper u. a. (141) stellten die Hypothese auf, daß der primäre Immundefekt im "afferenten Schenkel" der immunologischen Reizbeantwortung liege und über eine Funktionsstörung der Makrophagen zu einer unzureichenden Antikörperproduktion führe. Die Hypothese geht davon aus, daß die Aufbereitung der Polysaccharidantigene durch die Makrophagen gestört ist und daraus ein ungenügender oder fehlender Impuls zur Antikörpersynthese gegen polysaccharidenthaltende Organismen (Hämophilus influenzae, Pneumokokken, E. coli) resultiert. Andererseits konnte der Defekt durch in-vitro-Zugabe normaler Makrophagen nicht behoben werden. Man kann sich vorstellen, daß die verhältnismäßig niedrige IgM-Produktion die Folge einer abgeschwächten Antwort auf Polysaccharidantigene ist, da kohlenhydrathaltige Antigene als besonders starker Stimulus für die IgM-Makromolekülsynthese gelten. B-Lymphocyten mit Oberflächen-IgM fanden sich in normaler Anzahl (212).

Der Lymphocytengehalt der Lymphknoten im thymusabhängigen Anteil ist häufig vermindert. Mit fortschreitendem Lebensalter der Patienten verstärkt sich dieser Zustand (141). In diesen Fällen kann auch im peripheren Blut eine Lymphopenie auftreten. Hauttransplantate werden von WAS-Patienten verzögert abgestoßen.

Möglicherweise handelt es sich um eine progressive Thymusdysplasie oder -involution, die sekundär durch die rezidivierenden Infektionen hervorgerufen wird. Mit zunehmendem Alter der Patienten nimmt die Follikelzahl in den Lymphknoten ab, die zunächst noch eine normale Follikelformation aufweisen.

Die Lymphocytentransformation nach Stimulation mit unspezifischen Mitogenen, wie PHA, ConA oder PWM, ist bei optimalen Dosen unverändert. Dagegen werden Stimulationen mit spezifischen Antigenen, nicht nur mit Polysacchariden, sondern auch mit kleineren Proteinmolekülen (z. B. Streptolysin-O-Antigen), nur abgeschwächt beantwortet (79/488).

Beim Hauttest mit DNCB zeigt sich eine Anergie des Patientenorganismus. Als Konsequenz der gestörten Lymphocytenfunktion wurde nur ein verminderter Makrophagenhemmfaktor (MIF) gefunden.

Lymphocyten produzieren einen lymphocytenabhängigen, chemotaktischen Faktor (LDCF; (610)). Dieser Faktor wird von stimulierten WAS-Lymphocyten in normaler Höhe synthetisiert. Unstimulierte Patientenlymphocyten erzeugen dagegen den LDCF in größerer Menge als vergleichbare Lymphocyten einer Kontrolle (159 - 430 % des Mittelwertes der Kontrolle). Eine verminderte Zelleinwanderung könnte dann dadurch zustande kommen, daß bei einer erhöhten LDCF-Basisproduktion der unstimulierten Lymphocyten im Fall einer antigenbedingten Stimulation und normaler LDCF-Produktion der Gradient des chemotaktischen Potentials so gering ist, daß kein ausreichender Reiz die Zellen erreicht. Mit dieser Hypothese übereinstimmend wurde eine verminderte chemotaktische Antwort der Monocyten beobachtet (22). Eine weitere Auffälligkeit der Monocyten, nämlich eine defekte Killerfunktion (526), zeigte sich durch eine verminderte Lyse, nachdem radioaktiv markierten Erythrocyten Antiblutgruppenantikörper zugesetzt worden waren.

Die Ursache der erhöhten LDCF-Synthese ist ungeklärt. Altman u. a. (22) machen die Hyperaktivität des B-Zellsystems für die erhöhte Produktion des LDCF und der Immunglobuline verantwortlich. Die Zellen, die den LDCF erzeugen, sind nach Altman u. a. - wie die den MIF produzierenden Zellen - von den proliferierenden Lymphocyten unterscheidbar.

Mit zunehmendem Alter der Patienten tritt die hämorrhagische Diathese gegenüber den schweren Infektionen in den Hintergrund. Eine Splenektomie zur Beseitigung der Thrombocytopenie ist besonders bei jüngeren Patienten kontraindiziert, da sie wirkungslos ist und septische Komplikationen mit letalem Ausgang vorkommen. Steroide haben nur eine kurzzeitige Wirkung; lokal als Salbe verabreicht können sie die ekzematösen Hautveränderungen abschwächen. Thrombocyteninfusionen führen gehäuft zur

Bildung von Autoantikörpern. Eine intramuskuläre Gammaglobulingabe kann lokale Blutungen verursachen und ist daher nicht indiziert. Im Bedarfsfall ist eine Plasmainfusion sinnvoller, da sie die beim WAS verminderten Antikörper vom IgM-Typ enthält.

Knochenmarkstransplantationen haben zu einer erfolgreichen Rekonstitution der Immunität geführt. Der Einfluß auf die Thrombocytopenie blieb aber bei den ersten Transplantationen gering (37). Parkman u. a. (507) beschrieben neuerdings 2 Patienten, bei denen nach Vorbereitung durch Gabe von Antithymocytenserum und Ganzkörperbestrahlung ein erfolgreiches Angehen der lymphoiden und hämatopoetischen Spenderzellen ohne Anzeichen einer GvH-Reaktion beobachtet werden konnte. Nebenbei zeigte sich, daß erstens das Ekzem bei zunächst alleiniger und nur kurzdauernder T-Lymphocytenrekonstitution zurückging und zweitens, daß die Isohämagglutininintiter gleichzeitig anstiegen. Dies kann als Hinweis auf die primäre Störung im T-Zellsystem aufgefaßt werden und deutet darüber hinaus auf die Möglichkeit einer Zellkooperation zwischen allogenen B- und T-Lymphocyten hin.

Da nicht für jeden Patienten HLA-kompatible Transplantate vorhanden sind, wurde die Wirkung von aus Spenderlymphocyten gewonnenem Transferfaktor untersucht. Die Transferfaktorgabe zeigte bei etwa der Hälfte der WAS-Patienten eine zum Teil dramatische Besserung (304/618/619). Der klinische Effekt korreliert eng mit der Konversion von vorher negativen Hauttesten, die bei entsprechender Immunisierung des Spenders nach Transferfaktorgabe auch beim Empfänger positiv werden. Das bessere Ansprechen älterer Patienten auf Transferfaktorsubstitution könnte bedeuten, daß dieser Personenkreis ein geringer geschädigtes Immunsystem besitzt und daher auch ein höheres Lebensalter erreichen konnte. Durch ausbleibende Infektionen kann die folgende Reduzierung der Milzgröße und möglicherweise auch das beobachtete Ansteigen der Thrombocytenzahlen und damit das Nachlassen der Blutungsbereitschaft erklärt werden (393).

Bei einem relativ großen Teil der Patienten, nämlich bei 21 von 136 Patienten (15,4 %; s. 617), wurden vor allem

lymphoretikuläre Malignome beobachtet, die sich unter anderem im ZNS manifestierten (450). Daneben wurden gehäuft durch Autoantikörper hervorgerufene hämolytische Anämien beschrieben (s. z. B. 618). Lymphome wurden auch bei solchen Patienten gefunden, die vorher mit Transferfaktor behandelt worden waren. Unklar ist, ob die Malignome sich trotz oder wegen der Transferfaktorgabe entwickeln konnten. Bei der hohen Malignomrate der WAS-Patienten ist die erste Möglichkeit wahrscheinlicher. Des weiteren wurden nach Transferfaktorsubstitution hämolytische Anämien beobachtet (30). Auch hier ist der Einfluß des Transferfaktors auf die Induktion oder Exazerbation unbestimmt. Trotzdem erscheint ein Versuch mit Transferfaktor gerechtfertigt.

3.3.6 (Schwere) kombinierte Immundefekte

Neben Störungen, die das B- oder T-Zellsystem isoliert befallen, existieren auch kombinierte Defekte. Die schwereren Fälle, d. h. solche, die unbehandelt in den ersten Lebensjahren zum Tode führen, werden in der angelsächsischen Literatur als SCID oder CID bezeichnet (severe combined immunodeficiency disease).

Man kann die Defekte wie folgt unterteilen:

1.) Schweizer Form
2.) SCID mit Adenosindesaminasemangel
3.) Thymusdysplasie mit variablen Immunglobulinkonzentrationen (Nezelof-Syndrom)
4.) Kombinierte Immunstörungen mit kurzgliedrigem Zwergwuchs
5.) Retikuläre Dysgenesie
6.) Andere Formen

Das B-Zellsystem ist bei den einzelnen Untergruppen in seiner Funktion unterschiedlich verändert. Außer hypogammaglobulinämischen Erscheinungsformen sind auch solche mit quantitativ und qualitativ normaler oder quantitativ zwar normaler, qualitativ aber ineffektiver Antikörpersynthese bekannt.

3.3.6.1 Schweizer Form

Glanzmann und Riniker in Bern (242) beschrieben 1950 das klinische und pathologische Bild dieses kombinierten Immundefektes, den sie als "essentielle Lymphocytophthise" bezeichneten und von dem sie glaubten, daß er Folge eines fatal verlaufenden Soorbefalles sei. 1958 beobachteten Tobler und Cottier (650), ebenfalls aus Bern, zwei Geschwister der von Glanzmann und Riniker beschriebenen Patienten und berichteten über sie unter dem Titel "Familiäre Lymphopenie mit Agammaglobulinämie ...".

In der Folgezeit erschienen zahlreiche Veröffentlichungen mit unterschiedlicher Nomenklatur. Da anfangs verhältnismäßig häufig Berichte über Patienten aus der Schweiz oder mit schweizer Abstammung (z. B. die Sekte der Old Order Amish; 426) publiziert wurden, erhielt der Defekt die Bezeichnung Schweizer Form. Später stellte sich heraus, daß ein Teil der Patienten einen Adenosindesaminasemangel besaß. Einige Gesichtspunkte zu den davon betroffenen Patienten werden im nächsten Kapitel (s. S. 99) zusammengefaßt.

Wenn nicht anders erwähnt, werden im folgenden die Angaben aus der Übersichtsarbeit von Hitzig u. a. (289) bzw. aus einer kürzeren Zusammenstellung von Hitzig und Kenny (291) wiedergegeben.

Die klinischen Symptome manifestieren sich in der Regel in den ersten Lebensmonaten. Damit läßt sich bereits eine Abtrennung von den Hypogammaglobulinämien vornehmen. Gehäuft fällt zunächst ein Pilzbefall, ein pertussiformer Husten oder Diarrhoen auf. Die frequenten Infektionen durch alle denkbaren Erregerarten (Bakterien, Viren, Pilze, Protozoen, Parasiten) betreffen vor allem die Haut, den Respirationstrakt und den Gastrointestinaltrakt.

Bei 70 bzw. 111 Patienten traten die folgenden Erscheinungen mit den vermerkten Häufigkeiten auf: Pneumonien (häufig durch Pneumocystis carinii; 89 % bzw. 63 %), Diarrhoen (86 % bzw. 47 %), Soorbefall (meist Candida albicans; 79 %

bzw. 63 %), Hautbeteiligung in Form von Infektionen oder Ekzemen (67 % bzw. 30 %) und Septikämien (57 % bzw. 26 %). Die Diarrhoen führen zu schweren Dystrophien und Minderwuchs. Unbehandelt liegen mehr als die Hälfte der zum Geburtszeitpunkt noch unauffälligen Kinder innerhalb weniger Monate mit ihren Werten für Gewicht und Größe unter der 3. Percentile (91).

Labordiagnostisch fällt meist die erniedrigte Lymphocytenzahl auf (unter 1.500/mm^3), die allerdings nicht beweisend ist. So wurden auch weit höhere Lymphocytenzahlen beobachtet (z. B. 4.260/mm^3 (274)). Dementsprechend besitzt die Leukocytenzahl nur eine geringe Aussagekraft. In einer Zusammenstellung von Bortin und Rimm (91) besaßen 12 % der Patienten (6 von 49) eine Leukocytose und 29 % (14 von 49) normale Leukocytenwerte. Vereinzelt finden sich auch Eosinophilien (426). Das Differentialblutbild sollte am besten mehrmals in Abständen von 2 Wochen bestimmt werden. In der Regel fehlen dabei die Plasmazellen (s. aber Literaturstelle 192). Bei Infektionen kommt es häufig nicht zu den erwarteten Lymphocytosen und BSG-Erhöhungen. Im Knochenmark findet man verminderte Lymphocytenzahlen bei einer Hypoplasie der Myelopoese und einem Fehlen oder einer Reduzierung der Plasmazellen.

Der Immunglobulinspiegel der Patienten wird in den ersten Lebensmonaten zum größten Teil von den diaplazentar übertragenen, mütterlichen Immunglobulinen bestimmt. Daher kann die ansonsten zu erwartende Hypogammaglobulinämie noch verdeckt sein. Das fehlende Einsetzen der IgA- und IgM-Synthese und die dadurch reduzierten IgA- und IgM-Konzentrationen können aber frühzeitig erste Hinweise auf einen Defekt in der Antikörperproduktion geben. Die IgE-Konzentration ist von der Synthesestörung ebenfalls betroffen (110). Nach Infektionen oder Immunisierungsversuchen fehlen die spezifischen Antikörper, so wie die Isohämagglutinine. Impfungen mit lebenden Erregern sind beim geringsten Verdacht auf eine kombinierte Immunstörung kontraindiziert; anderenfalls können schwerste Impfkomplikationen auftreten (z. B. Vaccinia generalisata progressiva, BCG-Generalisierung).

Untersuchungen bezüglich der zellgebundenen Immunität zeigen deutliche Störungen. Kutan- bzw. Intrakutanteste mit DNCB oder Candidaantigenen fallen negativ aus. Transplantate werden - wenn überhaupt - nur verzögert abgestoßen. Nach mitogener Stimulation (PHA) bleibt die Lymphocytentransformation aus oder ist deutlich reduziert. In der gemischten Lymphocytenkultur (MLC) wird in der "Einbahnstimulation" die DNA-Synthesesteigerung vermißt (Ausnahme s. Literaturstelle 594).

Die Konzentration des Komplementfaktors C1q war bei einigen Patienten vermindert (489/504). Sie normalisierte sich nach Knochenmarkstransplantationen (159; s. auch Seite 196). Ob die Veränderungen primärer oder sekundärer Art sind, ist noch unklar.

Untersuchungen über die Chemotaxis der neutrophilen Granulocyten und der Monocyten ergaben bei einigen Patienten eine abgeschwächte Beweglichkeit. Diese Patienten unterschieden sich von den anderen Patienten mit normaler Chemotaxis, die eine hohe Anzahl immunglobulintragender B-Zellen besaßen, durch fehlende B- und T-Zellen. Beide Patientengruppen bildeten nach Endotoxinaktivierung verminderte Konzentrationen der chemotaktischen Faktoren. Die abgeschwächte Chemotaxis kann durch eine verminderte Komplementaktivierung und deshalb herabgesetzte Bildung chemotaktischer Faktoren (besonders C5a) erklärt werden. Eine Korrelation zwischen dem C1q-Mangel und dem Chemotaxisdefekt ließ sich nicht aufstellen (504/505).

Der hypoplastische Zustand des lymphatischen Gewebes kann durch einen fehlenden Thymusschatten im Röntgenbild (seitlich und posterior-anterior), trotz Infektionen kaum vergrößerte Lymphknoten und bei Inspektion durch verhältnismäßig kleine Tonsillen angedeutet werden. Bei der Autopsie der Patienten, die unbehandelt oder zum Teil auch trotz Behandlung in Folge von Lungenprozessen, Malabsorptionen oder Septikämien meist in den ersten beiden Lebensjahren versterben, bestätigt sich dieser Eindruck.

Der Thymus ist klein (Gewicht meist unter 1 Gramm; normal etwa 15 Gramm), lymphocytenarm, mit aufgehobener Mark- und

Rindenabgrenzung und fehlenden Hassall'schen Körperchen. In den autosomal-rezessiv vererbten Fällen soll der Thymus im Gegensatz zu den X-chromosomal vererbten Fällen bei fraglicher Signifikanz eher unvollständig deszendiert sein. Daneben wurden Patienten mit leerer Familienanamnese und damit sporadischem Auftreten des Defekts beschrieben.

Lymphknoten sind kaum auffindbar und in ihrem lymphatischen Gewebsanteil, wie die Milz, hypoplastisch. Lymphfollikel, Keimzentren und Plasmazellen fehlen oder sind stark reduziert. Der retikuläre Anteil wirkt hyperplastisch. Peyer' sche Plaques sind kaum auffindbar (s. auch die Literaturstellen 206 und 274).

Horowitz u. a. (305) entnahmen bei einem Patienten mit isoliertem T-Zelldefekt sowie bei 3 Patienten mit T- und B-Zelldefekt Dünndarmbiopsien. Sie sahen ein verändertes Darmepithel mit einer Verminderung der resorbierenden Oberfläche und "schaumige" Makrophagen in der Lamina propria. Die Makrophagen zeigten Anzeichen einer erhöhten Zellaktivität und pleomorphe Einschlüsse, die das "schaumige" Aussehen der Zellen hervorriefen. Nach Auffassung der Autoren könnte eine veränderte Makrophagenaktivität über eine Epithelzerstörung in einer Malabsorption resultieren.

Eine Störung in der Stammzellenentwicklung scheint nicht, wie früher angenommen wurde, der einzige Grund des Immundefekts sein zu können. Darauf deuten z. B. unterschiedlich entwickelte B-Lymphocytenreihen hin. Hayward (268) fand im Knochenmark einer Patientin mit SCID keine Prä-B-Zellen. Andere Untersucher bemerkten Prä-B-Zellen bei abwesenden B-Zellen und wieder andere sahen auch B-Zellen im unterschiedlichen Ausmaß im peripheren Blut (586/594). Bei den Immunstörungen mit variablen Immunglobulinkonzentrationen (Nezelof-Syndrom; s. S. 105) findet man Prä-B-Zellen, B-Zellen und in der Regel auch Plasmazellen. Dementsprechend sieht man bei den SCID-Patienten uneinheitliche Antikörperkonzentrationen.

Pyke u. a. (529) gelang bei einem Patienten mit SCID und einer unauffälligen ADA-Aktivität sowie stark reduzierten,

E-rosettenbildenden T-Lymphocyten der Nachweis einer Entwicklungsstörung des Thymusgewebes. Die Inkubation peripherer Blutlymphocyten und Knochenmarkszellen in einer Kultur humanen Thymusepithels resultierte in der Entstehung einer Zellpopulation, die mit Hammelerythrocyten Rosetten formte. Morphologisch unreif aussehendes Thymusgewebe des Patienten entwickelte in derselben Kultur eine morphologische und funktionelle Ausreifung. Vorher nicht vorhandene Hassall'sche Körperchen waren nach der in-vitro-Kultur nachweisbar. Zugrunde liegt wahrscheinlich nicht ein Defizit in dem Differenzierungspotential des Thymusgewebes, sondern eher eine Störung eines thymusunabhängigen, vielleicht humoralen Faktors.

Incefy u. a. (314) sahen einen weiteren Hinweis auf die heterogene Pathogenese der kombinierten Immunstörungen. 3 von 4 Patienten mit SCID besaßen normale oder nahezu normale Thymusfaktoraktivitäten. Dem 4. Patienten fehlte diese Aktivität ebenso wie einem anderen Patienten mit einem DiGeorge-Syndrom. Die Transplantation von Knochenmark oder fetaler Leberzellen beeinflußte die Aktivität des Thymusfaktors kaum; die Transplantation eines fetalen Thymus normalisierte dagegen den Thymusfaktorspiegel. Als Resultat raten die Untersucher, vor einer geplanten Transplantation die Thymusfunktion zu überprüfen, um evtl. eine alleinige Transplantation einer fetalen Thymusdrüse oder eine Therapie mit fetalen, hämatopoetischen Stammzellen (fetale Leberzellen) und einem Thymustransplantat zu erwägen.

3.3.6.1.1 Therapie der kombinierten Immundefekte

(einschließlich einer Beschreibung möglicher Transplantationsverfahren)

Die Heterogenität der Immunstörung, die sich auch in sehr variablen T- und B-Zellverhältnissen ausdrückt, ist bei der Therapie zu bedenken. Diese besteht in den Fällen, in denen ein HLA-kompatibler Spender gefunden wird, in einer Knochenmarkstransplantation. Meist befinden sich die Spender unter den Geschwistern der Patienten; es ist aber auch Knochenmark eines nicht verwandten Spenders erfolgreich transplantiert worden (489). Die Rekonstruktion der Immunität kann vollständig und andauernd erfolgen (28/219/230), nur das T- oder B-Zellsystem betreffen (254/262) oder auch nur vorübergehender Natur sein (218/219).

Die häufig beobachtete Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (graft-versus-host-reaction; GvH-Reaktion) verhindert einen höheren Therapieerfolg (304). Sie macht sich durch konfluierende, maculopapulöse Hauteffloreszenzen (s. auch Literaturstelle 433), Fieber, Diarrhoen, Atembeschleunigung, kardiale Arrhythmien, Hypertension, Lymphadenopathie und Splenomegalie, Leberdysfunktion (Ikterus) oder eine Eosinophilie bemerkbar. Die perakute Form nimmt einen fatalen Verlauf; die chronische Form kann ein Abt-Letterer-Siwe-Syndrom imitieren (s. S. 115). Meigel u. a. (433) glauben, daß gelegentlich eine GvH-Reaktion als "Morbus Leiner" (Erythrodermia desquamativa Leiner) fehldiagnostiziert wird. Kortikosteroide und Antilymphocytenseren werden meist ohne ausreichenden, die GvH-Reaktion unterdrückenden Effekt verwendet.

Nach einer Übersicht (91) über 69 Patienten mit SCID und Transplantationen ist zur Vermeidung einer GvH-Reaktion eine HLA-D-Kompatibilität besonders wichtig. Diese zeigt sich durch eine ausbleibende Stimulation in der Lymphocytenmischkultur (MLC). Die HLA-A-, -B- und -C-Typen werden serologisch durch Lymphocytotoxizitätsteste bestimmt. Eine HLA-D-Typisierung durch eine serologische Technik mit spezifischen, humanen Anti-HLA-D-Seren wird zugunsten der MLC

seltener durchgeführt. Bei Transplantaten weiblicher Spender für männliche Empfänger ist die Frequenz des Auftretens einer GvH-Reaktion erhöht. Dasgleiche gilt bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Transplantation älter als 6 Monate sind.

Nach Transplantationen konnten Chimärismen durch HLA-Typisierung nachgewiesen werden (262). Es wurden bei SCID-Patienten auch fremde HLA-Determinanten entdeckt, die ohne durchgeführte Transplantation weder vom Vater noch von der Mutter der Patienten stammen konnten (192/193). Weitere Chimären können bezüglich des Karyotyps gefunden werden (XX/XY; 254). Möglicherweise stört diese Histoinkompatibilität der Chimären die T- und B-Zellkooperation und damit die Produktion spezifischer Antikörper.

Eine GvH-Reaktion ist nicht nur nach einer therapeutischen Transplantation möglich. Bei einigen Kindern (s. z. B. Literaturstelle 28) gelangten Lymphocyten mütterlichen Ursprungs während der Fetalzeit in den kindlichen Organismus. Ob und ggfs. inwieweit sie an der Pathogenese von auftretenden Immunstörungen beteiligt sind, ist völlig ungeklärt.

Anstelle einer Knochenmarkstransplantation wurden auch fetale Leberzellfraktionen meist intraperitoneal in der Annahme übertragen, daß sie hämatopoetische Stammzellen beinhalten und aufgrund einer noch möglichen Toleranzentwicklung nur eine schwächere oder gar keine GvH-Reaktion auslösen würden. Die Domäne der Transplantation fetaler Leberzellen oder fetaler Thymusdrüsen liegt bei den Fällen, in denen kein histokompatibler Knochenmarksspender gefunden werden kann. Inzwischen wurden einige Erfolge mit diesen Transplantationsobjekten beschrieben (340/405).

Fetaler Thymus wird z. B. intraperitoneal, unter die Faszie des Muskulus rectus abdominis (405/594) oder in den Muskulus quadriceps femoris (502) implantiert. Bemerkenswert ist die Beobachtung, daß, wie bei den Knochenmarkstransplantationen, die Rekonstruktion des B-Zellsystems manchmal nur verzögert, nur teilweise oder gar nicht gelingt.

In einigen Fällen, in denen Vorläufer der Lymphocyten vorhanden, in ihrer Differenzierung aber behindert sind, und in denen eine Störung der Thymusfunktion vorliegt, kann ein Therapieerfolg durch transplantiertes Thymusgewebe allein oder durch gleichzeitige Gabe fetaler Leberzellen erzielt werden (502).

Der bereits erwähnte Vergleich von 69 Patienten mit SCID und teilweise mehrfachen Transplantationen zeigte, daß die GvH-Reaktion bei Transplantationen histokompatiblen Knochenmarks, fetaler Leberzellen oder fetalen Thymusgewebes etwa vergleichbar in der Häufigkeit und meist in milder Form aufgetreten ist (91). 29 % der Patienten (20 von 69) lebten zum Zeitpunkt des Berichtes mit einem angegangenen Transplantat seit mehr als 6 Monaten (bis zu 92 Monate). Die meisten Todesfälle (89 %; 42 von 47) traten infolge von Infektionen oder GvH-Reaktionen in den vier auf die Transplantation folgenden Monaten auf. Die 6-Monatsüberlebensrate betrug bei günstigem Knochenmarkstransplantat (volle HLA-Kompatibilität) 63 %, bei inkompatiblem Knochenmark (positiver MLC-Test) nur 5 % und bei Verwendung fetaler Leberzellen oder fetalen Thymusgewebes 43 %.

Auf andere Komplikationen der Knochenmarkstransplantationen, wie z. B. Transplantatabstoßungen, kann hier nicht näher eingegangen werden. Sie sind die Ausnahme, da Voraussetzung der Transplantatabstoßung ein funktionell intaktes T-Lymphocytensystem ist. Aus diesem Grund unterbleibt auch in der Regel die Vorbereitung der Transplantation durch eine Ganzkörperbestrahlung, eine Gabe von Antilymphocytenserum oder eine Abtötung der Lymphocyten z. B. durch Cyclophosphamid.

Aufgrund der bereits erwähnten Beobachtungen fordern Bortin und Rimm (91) für die Durchführung einer Transplantation folgendes:

1.) Spender- und Empfängerzellen sollten in der MLC zu keiner Stimulation führen und HLA-identisch sein. Ansonsten sollten fetale Zellen bzw. fetales Gewebe benutzt werden.

2.) Männliche Empfänger sollten nach Möglichkeit Transplantate von gleichgeschlechtlichen, also männlichen Spendern erhalten. Diese Einschränkung gilt nicht für weibliche Empfänger.
3.) Die Transplantation sollte innerhalb des ersten Lebenshalbjahres durchgeführt werden.

Mawhinney u. a. (420) berichteten erstmals über in-vitro- und in-vivo-Erfolge bei SCID-Patienten nach mehrmonatiger, regelmäßiger Thymosingabe. Anzeichen einer normalisierten T-Lymphocytenfunktion oder Erhöhungen der Immunglobulinspiegel blieben aber bis auf einen Anstieg der T-Lymphocytenzahlen aus. Der bei einem solchen Patienten zufällig entdeckte Alpha-1-Antitrypsinmangel (226) steht in keiner Beziehung zum kombinierten Immundefekt oder zum Ansprechen auf Thymosin (421).

Das therapeutische Vorgehen sollte mit der Prophylaxe beginnen. Durch Hinweise in der Familienanamnese kann z. B. in den X-chromosomal vererbten Fällen durch Geschlechtsbestimmung nach Amniocentese bereits pränatal eine Wahrscheinlichkeit von 0 % für weibliche und von 50 % für männliche Feten für ein erneutes Auftreten des Defektes ermittelt werden.

Um die befürchtete Geburt eines Patienten mit SCID möglichst keimfrei ablaufen lassen zu können, empfehlen einige Autoren eine Kaiserschnittentbindung und eine Dekontamination der Haut und des Gastrointestinaltraktes des Neugeborenen sowie das anschließende Einbringen des Kindes in ein steriles Plastikisolierzelt (flexible plastic isolator, sterile laminar air flow unit; s. Literaturstelle 708), bis die Immunstörung ausgeschlossen oder eine erfolgreiche Transplantation durchgeführt werden kann. Durch die fehlende Exposition auch ohne schützendes Isolierzelt gibt es übrigens immer mehr Kinder mit SCID, die erst im 2. Lebenshalbjahr oder später Infektionen entwickeln.

Wie bereits oben angedeutet, mußten die Transplantationen bisher häufig mehrfach vorgenommen werden. Bei selektiver

T-Zellrekonstruktion kann die verbleibende Schädigung des B-Zellsystems durch regelmäßige Gammaglobulingaben behandelt werden. Alle Transfusionen, die Spenderlymphocyten enthalten könnten, müssen zur Vermeidung einer GvH-Reaktion bestrahlt werden (mit 2.000 Rad). Die sonstige Therapie, z. B. zur Vermeidung oder Beseitigung von Malabsorptionserscheinungen, findet in der üblichen Form statt.

3.3.6.2 Adenosindesaminasemangel

Nach der Erstbeschreibung durch Giblett u. a. (236) wurde bei zahlreichen Patienten, über die vorher als Fälle von SCID oder CID (u. a. als Schweizer Form oder als Nezelof-Syndrom) berichtet worden war, in einer nachträglichen Untersuchung ein Mangel der Adenosindesaminase (ADA; Adenosinaminohydrolase) nachgewiesen. Der Anteil der von diesem Defekt betroffenen Patienten wird auf 25 bis 50 % aller Patienten mit einer autosomal rezessiv vererbten Form der (schweren) kombinierten Immundefekte geschätzt.

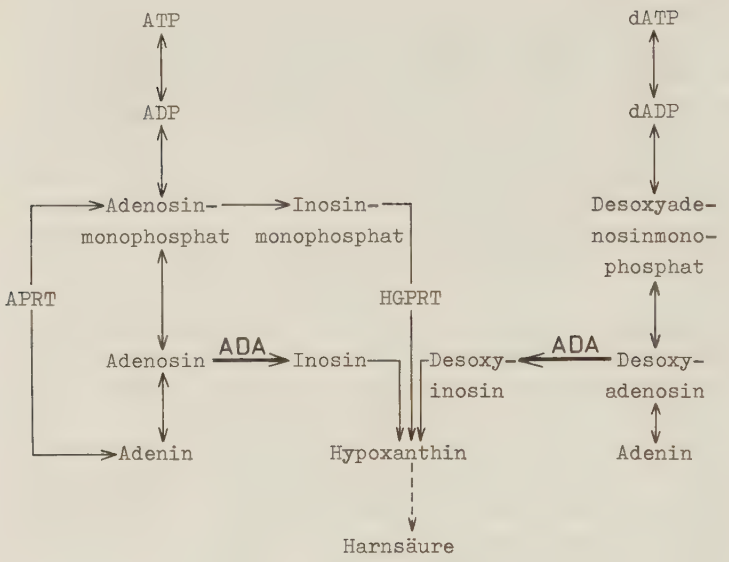
Unbehandelt führt ein schwerer ADA-Mangel aufgrund der eintretenden Infektionen in den ersten Lebensjahren zum Tode. Das klinische Erscheinungsbild ähnelt, je nach Schweregrad der Störung im T- und B-Zellsystem, dem der anderen kombinierten Immundefekte. Im Unterschied zu diesen kann jedoch in den schwereren Fällen eine Besonderheit beobachtet werden. Bei diesen Patienten sieht man im Röntgenbild Skelettveränderungen der Rippen, der Metaphysen der langen Röhrenknochen, des Beckens, der Schulterblätter und der Wirbelsäule (437/720).

Histologisch unterscheiden sich die Thymusdrüsen der Patienten mit ADA-Mangel von denen der übrigen SCID-Patienten durch das Vorhandensein von Hassall'schen Körperchen, die allerdings atypisch geformt sind (720). Dazu können kleine Areale differenzierten Thymusgewebes und große Blutgefäße gesehen werden (437). Insgesamt wirkt der Thymus bei der Sektion involviert.

Die Adenosindesaminase ist eine Aminohydrolase mit spezifischer Wirkung auf Adenosin, Desoxyadenosin und bestimmte Adenosinderivate (z. B. Adenosinarabinosid). In der Abbildung 5 (siehe nächste Seite) soll die Funktion der ADA im Purin- und Nukleotidstoffwechsel dargestellt werden.

Das in mehreren Phänotypen (Isoenzyme) auftretende Enzym wird in den Erythrocyten, dem Thymus, der Milz und den Lymphknoten ganz oder zum überwiegenden Teil aus einem

Abbildung 5: Funktion der Adenosindesaminase



APRT = Adenin-Phosphoribosyltransferase
HGPRT = Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase

Molekül mit einer einzigen Polypeptidkette gebildet, dessen Molekulargewicht etwa 36.000 bis 38.000 Dalton beträgt. Im Gewebe (z. B. Intestinum, Niere, Muskel, Leber) findet sich dagegen eine hitzestabilere, gewebsspezifische ADA mit einem Molekulargewicht von 110.000 bis 580.000 Dalton (280/520). Die Isoenzyme differieren außerdem in ihrer elektrophoretischen Mobilität und der Anwesenheit von SH-Gruppen. Möglicherweise entstehen die Gewebsformen aus den Erythrocyten- oder Leukocytenformen durch Mithilfe oder Einbau eines Konversionsfaktors (280/520).

Normalerweise enthält das Thymusgewebe eine im Vergleich zum übrigen Gewebe 10- bis 30-fach höhere ADA-Aktivität.

Die normale Milz besitzt - nach dem Thymus - die nächsthöchste ADA-Aktivität, gefolgt von den Lymphknoten (280).

Trotta u. a. (657) glauben Hinweise für eine Hemmung der ADA-Aktivität gefunden zu haben. Die Tatsache, daß besonders das lymphatische System durch den ADA-Mangel bzw. durch die toxische Wirkung aufgestauter Stoffwechselprodukte geschädigt wird, korreliert mit der oben erwähnten Beobachtung, daß in diesen Gewebsteilen die ADA-Aktivität normalerweise besonders hoch ist.

Die Ursache der Skelettveränderungen ist unbekannt. Evtl. entwickeln sie sich erst postnatal. Ebenso scheint sich der ADA-Mangel erst nach der Geburt auszuwirken. Dafür spricht die Beobachtung, daß z. B. die Immunglobulinkonzentrationen bei einem Patienten 9 Monate im Normbereich lagen, bevor sich eine Hypogammaglobulinämie einstellte (236). Ebenso paßt dazu der Eindruck des involvierten Thymusgewebes mit seinen veränderten Hassall'schen Körperchen und größeren Blutgefäßen. Möglicherweise kann während der Fetalzeit die schädigende Wirkung durch Zuhilfenahme des mütterlichen Stoffwechsels vermieden oder gering gehalten werden. Es sieht so aus, als wenn mit zunehmendem Lebensalter der Patienten die Thymusanomalien stärker hervortreten.

Über die cytotoxisch wirkenden Metaboliten beim ADA-Mangel herrscht keine Einigkeit. Die Plasmaadenosinkonzentrationen werden mit einem mehrfach erhöhten Normwert vorgefunden (normal etwa 0,3 µmol/l; bei ADA-Mangel z. B. 2,6 µmol/l; s. Literaturstelle 576). Der Bereich der Adenosinkonzentration, bei dem eine 50-prozentige Hemmung der Proliferation von kultivierten Lymphocyten eintritt (ID_{50}), schwankt zwischen 1 und 500 µmol/l (245). Damit tritt eine Hemmung möglicherweise erst bei weit höheren, als den beobachteten Adenosinkonzentrationen ein. Diese Ansicht vertreten jedenfalls Simmonds u. a. (604). In den Erythrocyten ist die Adenosinkonzentration normal, und im Urin ist kein Adenosin nachweisbar (576).

Das Adenin ist im Plasma, in den Erythrocyten, in den Lymphocyten und im Urin erhöht. Erythrocyten sollen daneben normale AMP-, supranormale ADP- und erhöhte ATP-Konzentrationen enthalten. In den Lymphocyten wurden hohe Pyrimidin-, auf das 10-fache gesteigerte ATP- und vermehrte cAMP-Spiegel gefunden (576). Eine Störung des Adenosinmetabolismus spiegelt sich nach Schwartz u. a. (584) auch in einer verzögerten Thrombocytenaggregation wieder.

Inzwischen werden auch die Desoxyformen der Nukleotide und Nukleoside eingehender beachtet. So ist das Desoxyadenosin, das Desoxyadenosinmonophosphat und das Desoxyadenosintriphosphat in Patientenerythrocyten in erheblich höheren Konzentrationen als bei einer Kontrolle auffindbar (133/135/176/604). Eine ATP-Vermehrung wird zum Teil von diesen Untersuchern abgelehnt. Sie glauben, daß fälschlicherweise dATP als ATP gemessen wurde.

Die Ribonukleotide werden auf der Stufe der Nukleosiddi- bzw. -triphosphate durch die Ribonukleotidreduktase zu Desoxyribonukleotiden reduziert. Dementsprechend wird das Enzym auch als Ribonukleosiddi- bzw. -triphosphatreduktase bezeichnet. Bekannt ist, daß das dATP als negativer allosterischer Effektor an das Enzym gebunden wird (70). Demnach könnte das dATP als Inhibitor der Ribonukleotidreduktase die DNA-Synthese durch einen Mangel der Nukleotidbausteine hemmen oder gar ganz verhindern.

Simmonds u. a. (604) sahen einen Hemmeffekt des Desoxyadenosins bei weit geringeren und beinahe schon physiologischen Konzentrationen (1 µmol/l) als vergleichsweise bei Adenosin (100 µmol/l). Sie beobachteten nicht nur eine Inhibition der Lymphocytentransformation, sondern auch einen cytotoxischen Effekt.

Therapieversuche können wie bei allen SCID-Formen durch Transplantationen unternommen werden (vgl. Kapitel 3.3.6.1.1; S. 94). Während sich die Aktivität der Lymphocyten-ADA durch die Transplantation normalisieren kann, bleibt die Erythrocyten-ADA-Aktivität trotz erfolgreicher

Immunrekonstruktion unverändert (506). Dies ist durch die im Knochenmark verbleibenden, patienteneigenen Vorläuferzellen der Erythrocyten erklärbar.

Alle Patienten zeigen bei genauer Untersuchung eine ADA-Restaktivität, die unter 5 % des Normwertes für die Erythrocyten-ADA liegt. Heterozygote Merkmalsträger (z. B. die Eltern) besitzen um 50 % der normalen ADA-Aktivität. Ein sicherer Ausschluß der Überträgereigenschaft ist aber nicht möglich, da auch sicher heterozygote Elternteile mit ADA-Aktivitäten innerhalb des Normbereiches beobachtet wurden (5/437). Dieser Normbereich richtet sich nach den Zellen oder dem Gewebe, in welchem die ADA-Aktivität gemessen wird. Üblicherweise wird diese in den Erythrocyten, Lymphocyten oder Fibroblasten bestimmt. Es wurden übrigens auch Patienten mit SCID der anderen Formen und einer auf das 5- bis 6-fache der Norm gesteigerten ADA-Aktivität beschrieben (123).

Jenkins u. a. (323) untersuchten einen Buschmann aus Süd-West-Afrika, der bei einer Reihenuntersuchung bezüglich serologischer Marker (u. a. auf ADA-Phänotypen) aufgefallen war und der trotz eines ADA-Mangels und bei einem Alter von 14 Jahren klinisch unauffällig war. Der Untersuchte besaß in den Erythrocyten 2 bis 3 %, in den Leukocyten 10 bis 12 % und in den Fibroblasten 10 bis 30 % der üblichen Aktivität. Eine vergleichsweise geringere Reduktion der lymphocytären gegenüber der erythrocytären ADA-Aktivität wird auch bei den anderen ADA-Mangelpatienten vorgefunden.

Eine weitere Person mit verminderter ADA-Aktivität in den Erythrocyten (unter 1 %) und normalen immunologischen Befunden, die ebenfalls bei einer Reihenuntersuchung auffiel, wurde von Hirschhorn u. a. (281) untersucht. Dieser schwarzhäutige Patient und der von Jenkins u. a. (323) beschriebene Buschmann besaßen ADA-Moleküle, die bei 56 ^{o} C eine deutliche Hitzelabilität aufwiesen. Möglicherweise findet eine Kompensation durch die ADA-Aktivität anderer Zellen statt.

Allgemein wird heute anerkannt, daß ein Defekt des auf dem Chromosom 20 befindlichen Strukturgens oder eines Regulatorgens primäre Ursache der Störung ist. Eine Chromosomendeletion des Strukturgens ist unwahrscheinlich, da geringe Spuren einer ADA-Aktivität immer nachweisbar waren. Die verbleibenden ADA-Moleküle sind nach Schrader u. a. (578) biochemisch unauffällig.

Bei einem Patienten mit ADA-Mangel und defekter T-Zellfunktion, aber normalen Immunglobulinkonzentrationen zeigte sich nach Thymosingabe eine Rückbildung der bestehenden Moniliasis (716).

Polmar u. a. (521/522) führten in Ermangelung eines histokompatiblen Transplantates eine Therapie mit der Gabe Glyzerin-gefrorener und bestrahlter Spendererythrocyten durch. Zehn Tage nach der einleitenden Transfusion trat eine langsam fortschreitende Normalisierung der T- und B-Zellfunktionen ein. Im Röntgenbild wurde ein vorher nicht erkennbarer Thymusschatten sichtbar. Die Adenosin- und Nukleotidspiegel in den Lymphocyten normalisierten sich ebenfalls. Wie die Wirkung zustande kommt, ist unklar. Wahrscheinlich diffundiert die transfundierte ADA der Spendererythrocyten nicht in die Patientenlymphocyten, sondern die aufgestauten Stoffwechselprodukte werden außerhalb der Lymphocyten umgesetzt. Ob bei der Langzeitbehandlung Probleme mit der Entwicklung von Hämosiderosen, Hepatitiden oder der Antikörperbildung gegen Blutgruppendeterminanten auftreten, ist noch nicht abzusehen.

Dyminski u. a. (176) erzielten mit dieser Therapiemethode ebenfalls klinische Erfolge. Bei anderen Untersuchern (245) ist der Effekt von transfundierten Erythrocyten und Plasma weniger markant gewesen.

Schließlich soll noch auf die Möglichkeit hingewiesen werden, daß der ADA-Mangel bei Kultivierung der in der Amnionflüssigkeit befindlichen Zellen bereits pränatal nachweisbar wird.

3.3.6.3 Thymusdysplasie mit variablen Immunglobulinkonzentrationen (Nezelof-Syndrom)

Breton u. a. (+) berichteten 1963 über einen Fall mit zellulärem Immundefekt, ähnlich einer Schweizer Form des SCID, bei dem neben verminderten IgG- und IgA-Konzentrationen ein normaler IgM-Spiegel vorhanden war. 1964 folgte eine Beschreibung Nezelofs u. a. (++), in der bei leicht vermindertem IgG und IgA die Immunglobulinkonzentrationen praktisch im unteren Normbereich lagen (468). Nach dem letzteren wird das Krankheitsbild auch Nezelof-Syndrom genannt.

Die betroffenen Kinder fallen häufig schon in den ersten Lebensmonaten durch ihre Infektionsneigung auf. Nach Lawlor u. a. (379) traten bei 34 Patienten folgende Erscheinungen mit abnehmender Häufigkeit auf: pulmonale Infektionen (85 %), retardiertes Wachstum der Kinder (76 %), orale oder kutane Candidamykosen (71 %), chronische Diarrhoen (68 %), Hautinfektionen (50 %), schwer verlaufende Varizellen (24 %), Otitiden (21 %), Lymphadenitiden (21 %), Septikämien mit gramnegativen Erregern (18 %), Harnwegsinfektionen (15 %), schwere Pockenimpfzwischenfälle (15 %), Ekzeme bzw. Seborrhoen (15 %), Bronchiektasen (12 %) und Infektionen mit Pneumocystis carinii (12 %).

(+) Breton, A./Walbaum, R./Boniface, L./Goudemand, M./Dupont, A.
Lymphocytophthisie avec dysgammaglobulinémie chez un nourrisson
Archives Francaises de Pédiatrie 20 (1963); S. 131

(++) Nezelof, C./Jammet, M. L./Lortholary, P./Labrune, B./Lamy, M.
L'hypoplasie héréditaire du thymus: sa place et sa responsabilité and une observation d'aplasie lymphocytaire normoplasmocytaire et normoglobulinémique du nourrisson
Archives Francaises de Pédiatrie 21 (1964); S. 897

Verhältnismäßig häufig entwickeln die Patienten Neoplasien des lymphatischen Systems oder Autoimmunerkrankungen (z. B. autoimmunhämolytische Anämien).

Lawlor u. a. (379) gaben des weiteren folgendes an: Eine Lymphopenie, d. h. unter 2.000 Lymphocyten je mm^3, besaßen 30 von 31 Patienten (97 %), ein reduziertes lymphatisches Gewebe (periphere Lymphknoten, Tonsillen) oder ein verkleinertes Thymusgewebe 25 von 26 Patienten (96 %). Die Lymphknoten waren dabei in 27 von 29 untersuchten Fällen dysplastisch (93 %), d. h. daß z. B. keine Differenzierung in Lymphfollikel oder Keimzentren bestand. Manchmal fehlten die Peyer'schen Plaques (s. aber Literaturstelle 274, Fall 2).

In 6 von 27 Fällen (22 %) fehlten in den Lymphknoten die Plasmazellen. Das drückte sich auch in den Immunglobulinspiegeln aus. Nur in 16 von 32 Fällen (50 %) konnten normale oder erhöhte IgG-, IgM- und IgA-Konzentrationen gemessen werden (s. auch Literaturstelle 417). Bei den anderen Patienten waren die Konzentrationen einer oder mehrerer Immunglobulinklassen vermindert. Buckley und Fiscus (110) sahen bei einem Patienten erhöhte IgD- und IgE-Konzentrationen (IgD: 22 mg, normal um 1 mg/100 ml; IgE: 7.000 IU, normal um 18 IU/ml).

Die Thymusdysplasie zeigt sich histologisch im Fehlen von Hassall'schen Körperchen, verminderten Lymphocytenzahlen im Thymus und fehlender Differenzierung zwischen Rinde und Mark (274/417/597). Der Thymus wiegt dabei in der Regel weniger als zwei Gramm (468/501; normal etwa 15 Gramm). Die Zahl der peripheren T-Lymphocyten ist vermindert. In der Milz fehlen die Malphigischen Körperchen. Häufig tritt eine Hepato- oder Splenomegalie auf.

Bei Testung der humoralen Immunität ergab sich in 9 von 12 Fällen (75 %) ein positiver Schick-Test und in 13 von 20 Fällen (65 %) eine abgeschwächte Antwort auf intrakutan injizierte Antigene. In 13 von 23 Fällen (57 %) fehlten im Serum die erwarteten Isohämagglutinine (379).

Die zelluläre Immunität ist von der Schädigung stärker betroffen: In 14 von 15 Fällen (93 %) reagierten die Patientenlymphocyten in-vitro nur abgeschwächt oder gar nicht auf die Stimulation mit PHA. 4 von 11 Fälle (36 %) zeigten abgeschwächte Reaktionen in der Lymphocytenmischkultur, und in allen der 20 untersuchten Fälle blieben Teste bezüglich der Hautreaktionen vom verzögerten Typ negativ (z. B. der DNCB-Test; 379). Ähnliches wird von einem Patienten von Justus und Kotte (334) geschildert, bei dem trotz BCG-Impfung im Neugeborenenalter eine Reaktion auf einen zweimaligen Tuberkulintest mit 100 TE ausblieb. Ein positiver Reaktionsausfall ist allerdings nicht immer zu erwarten.

Die Geschlechterverteilung beträgt bei Lawlor u. a. (379) 20 Jungen gegenüber 14 Mädchen. Neben einem autosomal rezessiven Erbgang wurden auch X-chromosomale Erbmodi beschrieben. Nur bei 3 von insgesamt 34 Kindern traten die klinischen Symptome nach dem ersten Lebensjahr auf. Bis zum Ende des vierten Lebensjahres waren trotz Therapie 3/4 der Kinder verstorben (26 von 34).

Zur Diagnosesicherung kann neben der Untersuchung der bereits erwähnten Erscheinungen auch der E-Rosettentest mit Hammelerythrocyten, die histologische Untersuchung eines exstirpierten Lymphknotens oder der fehlende Thymusschatten im Röntgenbild herangezogen werden. Das DiGeorge-Syndrom läßt sich in der Regel schon durch die klinische Untersuchung der Patienten ausschließen, da diese Patienten durch ihre Hemmungsmißbildung Veränderungen im Gesicht (z. B. Hypertelorismus und Mikrognathie) sowie Ohrmißbildungen besitzen. Dazu kommen Aortenbogenfehler, Herzfehler und die hypokalzämischen Tetanien in der Neugeborenenperiode. Der Calciumspiegel ist dagegen bei den Kindern mit dem hier beschriebenen Krankheitsbild unauffällig. Durch die Bestimmung der Immunglobulinkonzentrationen kann ein schwerer kombinierter Immundefekt ausgeschlossen werden (Schweizer Form des SCID).

Zum Vermeiden von Infektionen sollten Pflegepersonen zur Expositionsprophylaxe angehalten werden. Manifeste Infek-

tionen erfordern die Gabe von Gammaglobulinen, Antibiotika oder Antimykotika. Man kann Gammaglobuline bei verminderter Serumimmunglobulinkonzentration auch prophylaktisch in zwei- bis vierwöchigen Abständen substituieren. Vollbluttransfusionen mit unbestrahlten Konserven sind kontraindiziert, da durch die Spenderlymphocyten eine GvH-Reaktion ausgelöst werden könnte. Kontraindiziert sind auch, wie bei allen Störungen der zellgebundenen Immunität, Schutzimpfungen mit lebenden Erregern (z. B. Pocken).

Die Gabe von Transferfaktor hilft gelegentlich (379/501). Eine isolierte Transplantation fetalen Thymusgewebes ist nicht erfolgversprechend. Lawlor u. a. (379; Fall 2) sahen lediglich einen transienten Effekt. Erfolgreich wurden dagegen Knochenmarkstransplantationen und kombinierte Transplantationen mit fetalem Thymus und fetalen Leberzellen durchgeführt (304/597). Daneben kann auch die Gabe von Thymosin effektiv sein (304).

Ursache des Syndroms dürfte wie bei einem Teil der schweren kombinierten Immunstörungen ein Knochenmarksdefekt in der Stammzellenentwicklung oder -differenzierung sein. Dafür spricht unter anderem die Ineffektivität einer isolierten Thymustransplantation. Die Bildung von Antikörpern kann durch den Ausfall der T-Lymphocyten und der dadurch gestörten Funktion bei der Antigenerkennung und -aufbereitung behindert sein. Für die variablen Immunglobulinkonzentrationen könnte aber auch eine andere Ursache verantwortlich sein und nicht bzw. nicht nur die gestörte Interaktion zwischen den T- und B-Lymphocyten.

3.3.6.4 Immundefekte und kurzgliedriger Zwergwuchs (einschließlich der Knorpel-Haar-Hypoplasie)

Diese besondere Gruppe des disproportionierten Zwergwuchses kann nach den auftretenden Immundefekten in 3 Typen unterteilt werden. Der 1. Typ ist durch eine isolierte Störung im B-Zellsystem, der 2. Typ durch eine Störung im T-Zellsystem und der 3. Typ durch eine kombinierte Immunstörung gekennzeichnet. Meist handelt es sich um weniger schwere Störungen, die in ihrem klinischen Erscheinungsbild, den histologischen und labordiagnostischen Befunden sowie der Therapie den anderen (schweren) kombinierten Immundefekten ähneln.

Bevor auf die einzelnen Typen eingegangen wird, sollen noch kurz andere mit Immunstörungen kombinierte Zwergwuchsformen erwähnt werden. Da ist einmal das Bloom-Syndrom (s. S. 252), zweitens das Shwachman-Syndrom (s. S. 254), drittens das Schwartz-Jampel-Syndrom (s. S. 258) und schließlich das mit einem Vogelkopfzwergwuchs und einer Gesichtsdysmorphie vergesellschaftete Dubowitz-Syndrom. Sauer und Spelger (563) konnten bei 2 Patienten mit dem Dubowitz-Syndrom eine Hypogammaglobulinämie und ein Neuroblastom bzw. einen kompletten IgA-Mangel und ein Lymphom beobachten. Daneben sind Kinder mit "Faunsgesicht" und Donohué-Syndrom (Leprechaunismus, Dysendokrinismus) bekannt geworden, die bei erhöhter Infektanfälligkeit und Atrophie des lymphatischen Systems meist innerhalb des 1. Lebensjahres ad exitum kamen. Da es sich um Einzelbeobachtungen handelt und da zum Teil immunologische Untersuchungen bisher nicht durchgeführt wurden, werden diese Krankheitsbilder hier nicht ausführlicher beschrieben.

Shokeir (599) schilderte eine weitere, wahrscheinlich autosomal rezessiv vererbte Form, die charakterisiert ist durch einen normal proportionierten Zwergwuchs, einen fehlenden Daumen und im unterschiedlichen Ausmaß fehlende Handknochen, eine Anosmie und einen kombinierten Immundefekt, der bei Shokeir meist mit einem kompletten Fehlen des Serum-IgA einherging.

Zwergwuchs und Störung im B-Zellsystem (1. Typ)
Der oben erwähnte 1. Typ des Immundefektes, der durch eine gestörte Antikörperproduktion gekennzeichnet ist, wurde bei der zwergwüchsigen Patientengruppe nur selten beobachtet. Die zusätzlich zum kurzgliedrigen Zwergwuchs auftretende Knorpel-Haar-Hypoplasie (CHH, cartilage-hair-hypoplasia) wurde bisher nur in Verbindung mit einem defekten T-Zellsystem beschrieben (29).

Zwergwuchs und isolierte T-Zellsystemstörung (2. Typ)
McKusick u. a. (427) beschrieben 1964 einen isolierten T-Zelldefekt bei zwergwüchsigen Angehörigen der religiösen Vereinigung der Old Order Amish, in deren Gruppe auch andere Immunstörungen gehäuft beobachtet wurden. Inzwischen wurden auch Berichte über Patienten aus anderen Bevölkerungsgruppen veröffentlicht.

Die minderwüchsigen Patienten rangieren mit ihren Größen- und Gewichtswerten meist unterhalb der 3. Percentile. Im Erwachsenenalter erreichen sie eine Körpergröße zwischen 110 und 150 Zentimeter. Ihr Kopf hat eine normale Größe und Form. Die Hände sind kurz, plump, mit kurzen, hypoplastischen Fingernägeln und extrem überstreckbaren Fingergelenken. Eine ähnliche Hyperflexibilität zeigt sich auch an den Füßen, die oftmals Plattfußform besitzen. Die Arme können dagegen im Ellbogengelenk nicht voll durchgestreckt werden. Einige Patienten weisen darüber hinaus Brustdeformitäten mit Veränderungen des Sternums auf. Durch eine Disproportion in der Tibia- und Fibulalänge - die Fibula ist von der Verkürzung weniger betroffen - können sich Deformitäten der Fußknöchel manifestieren, die manchmal orthopädische Maßnahmen erfordern. Bei normalem Torso drückt sich die Kurzgliedrigkeit der Extremitäten durch das vergrößerte Verhältnis zwischen dem oberen und dem unteren Segment aus. Die Intelligenz der Patienten ist bei dieser mit variabler Penetranz auftretenden, autosomal rezessiv vererbten Störung normal.

Bei einem Teil der kurzgliedrigen Personen, die ein gestörtes T-Zellsystem besitzen, wurden Knorpel-Haar-Hypoplasien beschrieben. Davon betroffene Patienten können durch

ihre spärlichen Haare erkannt werden, die bei einem verminderten Durchmesser pigmentarm sind. Neben dem Kopf sind auch die Augenbrauen und die Augenlider nur dünn behaart.

McKusick u. a. (427) vermerkten Todesfälle und schwere Infektionen durch virale Erreger (Varizellen) sowie gehäuft Malabsorptionserscheinungen. Einige Kinder mußten wegen eines Megakolon (Morbus Hirschsprung) operiert werden.

Radiologisch läßt sich eine klassische Achondroplasie durch den normal konfigurierten Schädel mit normal großem Foramen magnum und durch die unauffällige Wirbelsäule ausschließen. Im Röntgenbild zeigen die meisten metaphysären Enden der Röhrenknochen unregelmäßig geformte Verbreiterungen mit sklerotischen oder cystischen Arealen. Das Knochenalter hinkt dem tatsächlichen Lebensalter hinterher. Histopathologisch fällt eine relative Knorpelzellverarmung und eine gestörte Zellanordnung des Säulenknorpels auf.

Lux u. a. (409) beobachteten ebenfalls Patienten mit schwer verlaufenden Varizelleninfektionen, bei denen zusätzlich eine chronische, nichtzyklische Neutropenie auftrat (s. auch Literaturstelle 623). Eine Knochenmarksuntersuchung ließ einen Reifungsstillstand auf der Myelocyten-Metamyelocytenstufe erkennen. Die Immunglobulinspiegel waren bei vorhandener Antikörpersynthesefähigkeit normal oder erhöht. Oxelius (497) sah, so wie Lux u. a., eine erhöhte IgG- und IgA-Konzentration; bei Messung der Serumkonzentrationen der IgG-Unterklassen stellte sich aber heraus, daß bei vermehrtem IgG_1 und IgG_3 kein IgG_2 und kein IgG_4 nachweisbar war. Die bisherige Ansicht, daß Patienten mit Knorpel-Haar-Hypoplasie eine selektive T-Zellsystemstörung besäßen, ist damit überprüfungswürdig. Ob überhaupt und ggfs. welcher pathogenetische Zusammenhang zwischen den Skelettabnormitäten und der Immunstörung besteht, konnte bisher nicht geklärt werden.

Zwergwuchs und kombinierte Störungen (3. Typ)

Einige Untersucher fanden kombinierte Störungen beider Lymphocytensubpopulationen (217/565/622/623/709). Ein Ade-

nosindesaminasemangel wurde ausgeschlossen (565/622/623). Während Steele u. a. (623) bei einer Autopsie keine Hassall'schen Körperchen im Thymus vorfanden, berichtete Hong gegensätzliches (zitiert nach der Literaturstelle 304). Saulsbury u. a. (565) sahen bei ihrem Patienten, der an einer Poliomyelitis verstarb, vereinzelte Hassall'sche Körperchen in einem kleinen Thymus, dessen Rinden-Mark-Differenzierung aufgehoben war.

Ranki u. a. (532) untersuchten eine Gruppe von Patienten mit Knorpel-Haar-Hypoplasie und fanden nur relativ geringfügige Veränderungen im Immunsystem. Dem entsprechend wurden bei 28 unselektierten Patienten keine schwereren Infektionen beobachtet.

Therapie

Insgesamt gesehen handelt es sich um einen im Schweregrad sehr variablen Immundefekt, der durch Gammaglobulin- (Hyperimmunseren) oder Thymosingaben sowie durch Transplantationen (Knochenmark, fetales Thymusgewebe) behandelt werden kann.

3.3.6.5 Retikuläre Dysgenesie

Dieses 1959 von de Vaal und Seynhaeve (667) beschriebene Krankheitsbild ist äußerst selten und durch einen unmittelbar nach der Geburt einsetzenden und infektions- bzw. diarrhoebedingten, letalen Verlauf gekennzeichnet. Ursache ist wahrscheinlich ein Defekt der pluripotenten Stammzellen. Die Erythro- und Thrombocytopoese sind im Gegensatz zur Granulo- und Lymphocytopoese nicht betroffen. Daher wäre auch ein kombinierter Defekt auf einer späteren Entwicklungsstufe, nämlich auf der der determinierten Stammzellen, denkbar. Der Name retikuläre Dysgenesie entstand durch die inzwischen als falsch erwiesene Annahme, daß die Zellen der relativ vermehrten retikulären Anteile des Knochenmarks und der lymphatischen Organe die Mutterzellen der Myelopoese seien (667).

Die betroffenen Kinder sterben in den ersten Lebenstagen mit Zeichen fehlenden Gedeihens, Diarrhoen, Erbrechen oder lokalen bzw. septischen Infektionen. Haas u. a. (257/258) gelang es, ein Kind in einem Plastikisolierzelt für 17 Wochen am Leben zu erhalten. Das Kind starb vor einer geplanten Knochenmarkstransplantation, die bei HLA-identischem Transplantat die Störung korrigieren sollte. Da bei diesem Kind immunologische Untersuchungen möglich wurden, soll hierauf näher eingegangen werden.

Die Leukocytenzahlen befanden sich konstant unter 1.000/mm^3; dabei schwankte der Lymphocytenanteil um 300 Zellen/mm^3. Der Monocytenanteil überstieg den der Granulocyten. Erythrocyten- und Thrombocytenzahlen wiesen keine Besonderheiten auf. Die Serumimmunglobulinspiegel waren stark vermindert mit Ausnahme der anfänglichen IgG-Konzentrationen, die durch das diaplazentar übertragene IgG der Mutter zustande kamen. Alle Tests der T-Lymphocytenfunktionen ergaben eine starke Abschwächung der zellgebundenen Immunität.

Der Thymus zeigte sich post mortem hypoplastisch (Gewicht 1 Gramm) und besaß keine Hassall'schen Körperchen. Bis auf einige sehr kleine Lymphknoten im Mesenterium waren keine weiteren auffindbar. Die Tonsillen enthielten keine Lympho-

cyten und waren wie die Peyer'schen Plaques hypoplastisch. Während die Milz eine normale Größe besaß, fehlte die weiße Milzpulpa mit ihren Malphigischen Körperchen. Im Knochenmark sahen Haas u. a. (257/258) zwar zahlreiche Promyelocyten, aber keine ausgereifteren Formen (Myelocyten, Metamyelocyten, Stab- oder Segmentkernige). An einigen nekrotischen Arealen in der Leber und im Myokard vermißten die Autoren die zu erwartenden Entzündungszeichen.

Beim in-vitro-Koloniebildungstest (vgl. auch Seite 5) mit myelopoetisch determinierten Stammzellen (CFU-C) aus dem Knochenmark und dem peripheren Blut war die Anzahl der gebildeten Kolonien stark vermindert. Man muß aufgrund dieser Befunde davon ausgehen, daß eine Reduktion der determinierten Stammzellen und möglicherweise auch ihrer Vorläufer, der noch undeterminierten, pluripotenten Stammzellen, vorliegt.

Espanol u. a. (186) beschrieben 2 Brüder mit retikulärer Dysgenesie. Die erhobenen Befunde ähneln denen von Haas u. a. (s. o.). Lediglich in der Leuko- und Lymphocytenzahl bestand ein größerer Unterschied. Der 2. Patient besaß am 1. Lebenstag 3.300 Leukocyten/mm^3, die bis zum 8. Tag, dem Todestag des Kindes, auf 500/mm^3 absanken. Dabei betrug der Lymphocytenanteil am 1. Lebenstag 76 % (ungefähr 2.500/mm^3). Die Anwesenheit dieser für das Krankheitsbild relativ zahlreichen Leukocyten kann nach der Auffassung der Autoren in Beziehung zu einem passiven Transfer eines mütterlichen Ausreifungsfaktors stehen. Gegen diese Annahme spricht aber die post mortem beobachtete starke Hypozellularität des Knochenmarks. Wenn noch acht Tage vor dem Tod ein Ausreifungsfaktor vom mütterlichen zum kindlichen Organismus transferiert wurde, und wenn das Fehlen des Faktors der ursächliche Defekt wäre, sollte man im Knochenmark eine höhere Zellzahl erwarten dürfen. Möglicherweise beruhen die relativ hohen Leukocytenzahlen auf eine unter dem Geburtsstreß stattfindende Entleerung der Knochenmarksspeicher, wie sie auch physiologischerweise auftritt.

3.3.6.6 Andere Formen der kombinierten Immundefekte

Zahlenmäßig am häufigsten sind hier solche Störungen anzutreffen, die als "variable" oder "erworbene" Immundefekte mit einer Hypogammaglobulinämie und einem Defekt im T-Zellsystem einhergehen. Des weiteren sind hier unterschiedlich ausgeprägte Immunstörungen zu erwähnen, die nach kongenitalen Virusinfektionen (Röteln) beobachtet wurden (261/614/615). Teilweise sind die letztgenannten Defekte bei einem persistierenden IgA-Mangel nur vorübergehender Natur. Zur Pathogenese wird angenommen, daß die Viren die Proliferationsrate der lymphatischen Zellen negativ beeinflussen, und daß dadurch eine Hypoplasie des lymphatischen Systems entsteht.

Schwere kombinierte Immundefekte können sich klinisch auch ähnlich einem Abt-Letterer-Siwe-Syndrom (ALS-Syndrom; Histiocytosis X) präsentieren (119/475/476/485). Omenn (485) hält einen autosomal rezessiven Vererbungsmodus für möglich. Die beobachteten Erscheinungen werden in der Tabelle 4 (s. nächste Seite; vgl. Literaturstelle 119) mit dem ALS-Syndrom und dem üblichen SCID verglichen. Eine elektronenmikroskopische Untersuchung, die heute die Diagnose der Histiocytosis X sichert, wurde nicht durchgeführt und ist daher in der Tabelle nicht berücksichtigt.

Das klinische und pathologische Bild könnte das Resultat einer chronischen GvH-Reaktion darstellen, die möglicherweise durch den Übertritt mütterlicher Lymphocyten ausgelöst wurde. Damit stimmt das zeitliche Auftreten kurz nach der Geburt der Patienten überein. Nach Horowitz und Hong (304) können CID-Patienten auch nach Bluttransfusionen oder Impfungen mit lebenden Viren dieses, dem Abt-Letterer-Siwe-Syndrom ähnliche Erscheinungsbild entwickeln. Als Konsequenz sollte man alle Kinder mit einer Histiocytosis X auf einen Immundefekt untersuchen.

Ladisch u. a. (371) sahen Defekte der humoralen und zellulären Immunität bei Patienten mit familiärer, erythrophagocytärer Lymphohistiocytose (FEL) und Hyperlipidämie (s.

Tabelle 4:

	Immundefekt mit dem klinischen Erscheinungsbild des ALS-Syndroms	SCID	Abt-Letterer-Siwe-Syndrom (Histiocytosis X)
Morbilliformes Exanthem	+	-/+	+
Diarrhoen	+	+	(+)
Schwere Infektionen	+	+	-/+
Hepatosplenomegalie	+	-	+
Lymphadenopathien	-/+	-	+
Marasmus	+	+	+
Petechiale Blutungen	-	-	(-)/+
Infiltration der Lungen	-	-	-/+
Knochenerweichungsherde	-	-	-/+
Anämien	-/+	-	+
Lymphocytose	+	-	+
Eosinophilie	+	-/+	-/+
Verminderte Immunglobulinkonzentrationen	-/+	+	-
Defekt im T-Zellsystem	+	+	-
Histiocytose	+	-	+ (+)
Thymusdysplasie (fehlende Hassall'sche Körperchen)	+	+	-
Lymphocytenverarmung des peripheren lymphatischen Gewebes	+	+	-
Plasmazellen	-/+	-	+
Vererbungsmodus	evtl. autosomal rezessiv	autosomal rezessiv, X-chromosomal, sporadisch	sporadisch

+ = ja (vorhanden) - = nein (fehlt) ( ) = vereinzelt

(+) Langerhanszellen

auch 375). Ein parallel zur Triglyceridkonzentration erhöhter Plasmafaktor hemmte die Lymphocytenproliferation in-vitro. Evtl. beruht die Störung auf einer ineffektiven Zellkooperation oder einen behinderten Kontakt zwischen dem Antigen und den immunreaktiven Zellen.

Nachdem der Adenosindesaminase- und der Nukleosidphosphorylasemangel bekannt geworden waren, untersuchte man weitere Enzyme im Purinstoffwechsel auf ihre Interaktionen mit der Immunabwehr. Die beim Lesch-Nyhan-Syndrom fehlende Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase (HGPRT; s. Abb. 5, S. 100) hat nach Allison u. a. (12) keinen markanten Einfluß auf die beiden Lymphocytenzellsysteme. Nakagawa u. a. (464) beobachteten eine normale Stimulierbarkeit der Lymphocyten durch PHA und eine herabgesetzte Reaktion auf die Mitogene PWM und Con A. Eine erhöhte Infektionsneigung wurde von den Autoren nicht angegeben.

Die Adenin-Phosphoribosyltransferase (APRT; s. Abb. 5, S. 100) besitzt ebenfalls keine oder allenfalls nur eine geringe Bedeutung für die Immunität (627).

Etwas anderes gilt wahrscheinlich für die Purin-5'-Nukleotidase (s. Abb. 4, S. 63). Johnson u. a. (327) bzw. Webster u. a. (692) fanden verminderte Enzymaktivitäten in den Lymphocyten von Patienten mit nichtfamiliären, spät auftretenden Hypogammaglobulinämien. Bei Webster u. a. (692) besaßen auch Patienten mit selektivem IgA-Mangel subnormale Enzymaktivitäten. Edwards u. a. (178) sahen dagegen eine auf 30 bis 48 % reduzierte Purin-5'-Nukleotidaseaktivität in den peripheren Blutlymphocyten von Patienten mit kongenitaler (meist X-chromosomal vererbter) Hypogammaglobulinämie (Agammaglobulinämie). Die von den letztgenannten Autoren untersuchten Patienten mit selektivem IgA-Mangel und 6 von 7 Patienten mit variabler Hypogammaglobulinämie wiesen normale Enzymaktivitäten auf. Der beobachtete Enzymmangel beschränkt sich nach Edwards u. a. auf die in der Plasmamembran befindliche Ekto-5'-Nukleotidase. Das Ektoenzym überführt das intransportable Nukleotid (AMP) in das transportable Nukleosid (Adenosin) und ermöglicht

damit die Aufnahme in die Zelle. Wie bei den anderen Enzymdefekten ist auch bei dem Purin-5'-nukleotidasemangel der Zusammenhang mit dem Immundefekt nicht geklärt.

Ein weiterer kombinierter Defekt im Immunsystem bei gleichzeitigem Enzymmangel wurde von Cowan u. a. (150) vorgestellt. Neben neurologischen Störungen, einer Pneumonie, einer Candida-Dermatitis, einer Keratokonjunktivitis und einer Alopezie fand sich bei den 3 beschriebenen Geschwistern ein biotinabhängiger Mangel verschiedener Carboxylasen (Propionyl-CoA-Carboxylase, β-Methyl-Crotonyl-CoA-Carboxylase, Pyruvat-Carboxylase). Nach Biotingabe stiegen die vorher auf 7 bis 35 % verminderten Aktivitäten der verschiedenen Carboxylasen auf supranormale Werte an. Der Defekt könnte im Metabolismus des Coenzyms Biotin begründet liegen.

Gelfand u. a. (228) beschrieben neuerdings einen ungewöhnlichen Fall, der im folgenden ausführlicher dargestellt werden soll: Bei ihrem 5 Monate alten, klinisch weitgehend unauffälligen Patienten ließ sich trotz normaler Zahl und Verteilung der T- und B-Lymphocyten und trotz altersentsprechender Immunglobulinkonzentration keine intakte T- und B-zellabhängige Funktion auslösen. Die Adenosindesaminase- und die Nukleosidphosphorylaseaktivitäten befanden sich im Normbereich. Auf den Patienten war man aufmerksam geworden, da der Bruder an einer kombinierten Immunstörung verstorben war. Der Patient selbst verstarb nach einer im 7. Lebensmonat durchgeführten Knochenmarkstransplantation, die eine GvH-Reaktion ausgelöst hatte.

Wiederholte Immunisierungsversuche führten bei diesem Patienten zu keiner Antikörperproduktion. Hautteste zum Nachweis der verzögerten Reaktion fielen negativ aus. Eine Lymphocytenproliferation nach Stimulation mit üblichen Mitogenen unterblieb mit einer Ausnahme. Lediglich auf ein T-zellunabhängiges B-Zellmitogen aus Formalin-vorbehandeltem Staphylokokkus aureus reagierten die Patientenlymphocyten mit einer normalen Transformationsrate. Oberflächenmerkmale der B-Lymphocyten, wie Rezeptoren für C3 oder Fc-IgG, fanden sich im normalen Umfang. Ebenso zeigte der E-Rosettentest einen normalen T-Lymphocytenanteil an. Die Gesamtlymphocytenzahl blieb immer über 3.000/mm^3.

Nach Zusatz von fluoreszenzmarkiertem Concanavalin A zu den T- und B-Lymphocyten des Patienten zeigte sich ein markanter Unterschied zur Kontrolle. Die Patientenlymphocyten reagierten mit einer ungewöhnlich starken Akkumulation von ConA-Rezeptoren in oberflächlichen Kappen. Normalerweise sind die ConA-Rezeptoren im unstimulierten Zustand gleichmäßig über die Zelloberfläche verteilt. Das Zusammenwandern, ein aktiver Stoffwechselprozeß, wird als Kappenbildung bezeichnet (cap formation, capping). Nach Zusatz von Colchizin, das die Mikrotubuliaggregation hemmt, zeigte sich ebenfalls im Vergleich zur Kontrolle eine etwa verdreifachte Kappenbildung auf beiden Lymphocytengruppen. Die ConA-Rezeptoren verhielten sich ansonsten unauffällig.

Diese Kappenbildung spielt eine hypothetische Rolle bei der Zell- zu Zellinteraktion, der Zellaktivierung und der Zellfunktion. Eine Erklärung für die beobachteten Vorgänge wäre ein intrazellulärer Defekt in der Struktur oder der Regulation der Lymphocytenmikrofilamente, durch den die verstärkte Kappenbildung ermöglicht wird. Die Beobachtungen geben einen Anhaltspunkt für die Hypothese, daß ein Zusammenspiel zwischen der Plasmamembran und dem Zellskelett einen regulativen Effekt auf die Ausbildung der spezifischen Immunität ausübt.

3.4 Weitere Störungen innerhalb der spezifischen Immunität

3.4.1 Episodische Lymphopenie mit Lymphocytotoxin (Immunologische Amnesie)

Dieses Krankheitsbild wurde bisher lediglich bei 3 Patienten von Kretschmer u. a. (364/365) beobachtet. Da es einmal bei Geschwistern auftrat, ist es möglicherweise familiär mit autosomal rezessivem Vererbungsmodus. Gekennzeichnet ist das Krankheitsbild durch hartnäckige Ekzeme, Infektionen besonders des Respirationstraktes und einer episodischen Lymphopenie, die vor allem während der Infektionen auffällig wird (Minimum: 320 Lymphocyten/mm^3).

Während der lymphopenischen Episode konnte ein komplementbindender, lymphocytotoxischer Faktor nachgewiesen werden, von dem fraglich ist, ob er eine Antikörperstruktur besitzt. Seine Wirkung ist vergleichbar mit der von Antilymphocytenseren. Die antilymphocytäre Aktivität scheint an die vermehrte IgA-Fraktion (z. B. 450 mg/100 ml) gebunden zu sein. In zahlreichen Versuchen zeigte sich eine abgeschwächte zelluläre Immunität. Trotz vielfacher Infektionen und Impfungen konnte nur eine abgeschwächte Primärantwort und keine Sekundärantwort (Boostereffekt) beobachtet werden. Kretschmer u. a. sprachen daher von der "immunologischen Amnesie".

Die thymusabhängigen Teile der lymphatischen Gewebe sind lymphocytenarm. Der Phagocytosevorgang ist ungestört. Während die IgG-, IgA- und IgD-Serumkonzentrationen normal bis erhöht sind, ist die IgM-Konzentration eher vermindert.

Stoop u. a. (634) sahen einen Patienten, der im 7. Lebensmonat verstarb und einige Ähnlichkeiten aufwies. Die Lymphocytenzahl korrelierte weder mit den Infektionen noch mit den Temperaturerhöhungen, und die Granulocytenzahl fiel bis auf 500/mm^3 ab. Eine Autopsie offenbarte eine Lymphocytenverarmung in der Milz, dem Thymus und den Lymph-

knoten. Plasmazellen waren vorhanden. Auch dieser Patient wies Veränderungen innerhalb der Immunglobulinklassen auf.

Gelfand u. a. (229) berichteten über einen Jungen mit rezidivierenden Infektionen, der später ein Retikulumzellsarkom entwickelte und Hinweise auf einen Autoantikörper der IgM-Klasse bot. Dieser hypothetische Antikörper war gegen die H-Kette der IgG-Moleküle gerichtet und wirkte auf die peripheren Lymphocyten cytotoxisch. Die Immunglobulinkonzentrationen waren bis auf niedrige IgG-Konzentrationen (450 mg/100 ml) normal. So wie die vorherigen Patienten zeigte auch dieser Junge eine ungenügende Antikörperantwort trotz vorausgegangener Impfungen oder Infektionen.

Eine weitere Beobachtung wurde von Tursz u. a. (658) publiziert, die eine Patientin mit Colitis ulcerosa und Hypogammaglobulinämie sahen (IgG zwischen 200 und 500 mg/100 ml). Der Anteil der B-Lymphocyten im peripheren Blut betrug 0,5 - 1 %, der der T-Zellen 98 - 99 %. Plasmazellen und Keimzentren waren auffindbar. Pathogenetisch lag der Störung wahrscheinlich ein gegen B-Zellen gerichteter Autoantikörper vom IgM-Typ zugrunde. Nach Reduzierung des Antikörpers durch Plasmophorese stieg der Anteil der B-Zellen kurzfristig auf normale Werte an (13 %). Wieso der Autoantikörper die eigene(n) Mutterzelle(n) nicht zerstörte und so seine eigene Produktion limitierte, ist ungeklärt.

Man kann spekulieren, daß - evtl. kreuzreagierende - Autoantikörper gegen Serumimmunglobuline und Antigendeterminanten auf den T- und B-Lymphocytenoberflächen Ursache dieser Störungen sind. Nach Zerstörung des Hauptteils der für die eigene Produktion notwendigen Helfer-T- und B-Lymphocyten (Plasmazellen) könnte dieses Lymphocytotoxin - bei vorausgesetzter Antikörperstruktur - nur verringert produziert werden. Dieser Zustand würde solange anhalten, bis durch die geringe Lymphocytotoxinkonzentration wieder genügend T-Helferzellen und entsprechende B-Zellen im Blut vorhanden sind. Die T-Lymphocytenreduzierung könnte außerdem über einen Ausfall der Helferfunktion und evtl. über eine Verminderung der Gedächtniszellen (memory cells) für die

ineffektive Antikörpersynthese verantwortlich sein. Ammann und Hong (27 b) ziehen die Möglichkeit in Betracht, daß es sich um eine Variante des Wiskott-Aldrich-Syndroms handeln könnte.

Gammaglobulingaben blieben ohne therapeutischen Effekt (365).

3.4.2 Hypogammaglobulinämie bei gleichzeitigem Thymom

Obwohl vom Thymom überwiegend Patienten im höheren Lebensalter betroffen sind, wird es von einigen Autoren als primäre Immunstörung bezeichnet. Es soll deshalb hier - allerdings nur kurz - erwähnt werden. Verschiedene Aspekte des Krankheitsbildes weisen bemerkenswerte Ähnlichkeiten zu anderen Immunstörungen auf.

Meist entwickelt sich das Thymom aus Spindelzellen oder lymphoiden bzw. epithelialen Elementen. Häufige Begleiterscheinungen sind aplastische Anämien (449/602), Myasthenia gravis und Hypogammaglobulinämien (223/248: Patient 1) sowie eine damit verbundene Infektionsneigung unter Bevorzugung mukokutaner Candidainfektionen (350/27 a: tabellarische Übersicht über 39 Patienten).

Cooper u. a. (144) vermißten im Knochenmark eines Patienten die Prä-B-Zellen und die Eosinophilen. Ein Stammzellendefekt könnte in diesem Fall die B-Lymphocyten- und Eosinophilenentwicklung gleichzeitig gestört haben. Bei einem anderen Patienten fehlten die durch Oberflächenimmunglobuline charakterisierten B-Zellen (602). Im Knochenmark und im peripheren lymphatischen Gewebe finden sich Plasmazellen nur in verminderter Anzahl.

Die zellgebundene Immunität ist oft abgeschwächt (350). Auffallender allerdings ist die Hypogammaglobulinämie, der möglicherweise eine exzessiv gesteigerte Suppressorzellaktivität der T-Lymphocyten zugrunde liegt (144/601/681). Eine verstärkte Suppressorzelltätigkeit kann aber den B-Zelldefekt nicht alleine erklären (402).

Das gehäufte Antreffen von Autoantikörper korreliert mit dem Auftreten der Myasthenia gravis, die nach Thymomentfernung meist eine Besserung oder gar vollständige Remission erfährt, während die Hypogammaglobulinämie unverändert

bestehen bleibt. Zum Teil wurde der Immundefekt erst Jahre nach dem Auftreten oder dem Entfernen des Thymoms sichtbar. Thymompatienten sollten daher entsprechend überwacht werden.

Wie bei anderen Personen mit Hypogammaglobulinämien kann eine Gammaglobulingabe angebracht sein.

3.5 Zusammenfassung der Defekte innerhalb der spezifischen Immunität

Tabelle 5: Zusammenfassung (soweit Untersuchungen durchgeführt wurden)

	Zell-gebundene Immunität	Immun-globuline	Prä-B-Zellen	immun-globulin-tragende B-Lympho-cyten	Plasma-zellen	Hassall'sche Körper-chen	Häufigkeit von Auto-immun-erkran-kungen	Häufigkeit von Malig-nomen	Ver-erbung (+)
Transitorische Hypogammaglobulinämie		↓		↓					4/5
Kongenitale und sog. "erworbene" Hypogammaglobulinämien		↓ - ⇓		⇓ - ↑	⇓		↑	(↑)	1/2/4
Hypogammaglobulinämie bei Transcobalamin-II-Mangel		⇓			⇓				1
Selektiver IgA-Mangel		IgA ⇓			IgA-sezernierende P.-Z. ⇓		↑	↑	1/3/4/5

(+) 1 = autosomal rezessiv
2 = X-chromosomal
3 = autosomal dominant
4 = sporadisch
5 = "familiär"

n = normal
↑ = erhöht
↓ = vermindert
⇓ = stark vermindert oder fehlend

Fortsetzung der Tabelle 5

	Zell-gebundene Immunität	Immun-globuline	Prä-B-Zellen	immun-globulin-tragende B-Lympho-cyten	Plasma-zellen	Hassall'sche Körper-chen	Häufigkeit von Auto-immun-erkran-kungen	Häufigkeit von Malig-nomen	Ver-erbung
Selektiver IgM-Mangel	(↓?)	IgM ↓ - ↓↓		IgM-tragende Zellen ↓ - n	IgM-sezernierende P.-Z. ↓ - n			↑	
Immunglobulinstörung mit Hyperimmunglobulinämie M		↓ (IgM n - ↑)			↓		↑	↑	2/4
Variable Immunstörungen mit veränderten Immunglobulinkonzentrationen	n - ↓	↓	↓↓ - n	↓↓ - n - ↑	↓↓ - n		↑	↑	4/5
Störungen in der Synthese der L-Ketten	n	(n) - ↓		n	↓				
DiGeorge-Syndrom	↓ - ↓↓	spezifische Antikörper ↓				↓ - ↓↓			4
Nukleosidphosphorylasemangel	↓					↓			1

Fortsetzung der Tabelle 5

	Zell-gebundene Immunität	Immun-globuline	Prä-B-Zellen	immun-globulin-tragende B-Lympho-cyten	Plasma-zellen	Hassall'sche Körper-chen	Häufigkeit von Auto-immun-erkran-kungen	Häufigkeit von Malig-nomen	Ver-erbung
Chronische mukokutane Candidiasis	↓ - ↓↓					n - ↓	↑		4
Ataxia teleangiectatica	n - ↓	IgA n - ↓↓ IgE n - ↓↓				n - ↓↓	↑	↑	(1?)
Wiskott-Aldrich-Syndrom	(n) - ↓	IgM ↓ IgA n - ↑ IgE n - ↑					↑	↑	2
Schweizer Form des SCID	↓ - ↓↓	↓↓	n - ↓↓	↓↓ - n - ↑	↓ - ↓↓	↓↓		↑	1/2/4
Adenosindesaminasemangel	(n) - ↓↓	(n) - ↓↓				morphologisch verändert			1
Nezelof-Syndrom	↓ - ↓↓	n - ↓			n - ↓↓		↑	↑	1/2
Kurzgliedriger Zwergwuchs	n - ↓	n - ↓				n - ↓↓			
Retikuläre Dysgenesie	↓↓	↓↓	(?)↓↓			↓↓			(1?)
Episodische Lymphopenie mit Lymphocytotoxin	↓	spezifische A. ↓							(1?)
Thymom	n - ↓	n - ↓↓	↓↓	↓↓	↓		↑		

4 Störungen der unspezifischen Immunität

4.1 Die normale Phagocytose

Bevor auf die einzelnen Störungen der unspezifischen Immunität näher eingegangen wird, soll zunächst ein kurzer Abriß über die Physiologie der Phagocytose und des Komplement- und Properdinsystems folgen.

Die Phagocytose, deren Aufgabe die Beseitigung antigenwirkender Substanzen - insbesondere von Bakterien - ist, kann in vier Teilschritte aufgegliedert werden (40/470/571/710):

1.) Chemotaxis

Unter Chemotaxis versteht man die gezielte Wanderung von Phagocyten auf einen chemotaktischen Reiz hin. Nach Metschnikoff werden die Phagocyten unterteilt in Mikrophagen (z. B. neutrophile Granulocyten) und Makrophagen (Monocyten, Histiocyten, Kupffer'sche Sternzellen und andere freie oder im Gewebe fixierte Makrophagen). Alle Makrophagen zusammen werden auch als mononukleär-phagocytierendes oder mononukleär-histiocytäres System bezeichnet.

Chemotaktisch wirkende Faktoren sind nach Valone (669) in der Tabelle 6 zusammengefaßt.

Stimulierte Lymphocyten bilden lösliche Mediatoren, die Lymphokine: z. B. den spezifischen, die Makrophagen aktivierenden Faktor (MAF = macrophage activating factor) und einen chemotaktischen Faktor (MCF = mononuclear cell chemotactic factor). Ebenso gibt es einen spezifischen, zu einer Granulocytenansammlung führenden, granulotaktischen Faktor (neutrophil chemotactic factor). Durch Hemmfaktoren wird die Auswanderung der chemotaktisch angelockten Zellen aus dem Zielgebiet verhindert oder abgeschwächt (z. B. durch den Makrophagenhemmfaktor; MIF; macrophage inhibition factor). Eine Regulation der chemotaktischen Faktoren erfolgt über zahlreiche Inhibitoren und Inaktivatoren (z. B. über den Anaphylatoxininaktivator).

Tabelle 6: Chemotaktische Faktoren (nach 669)

Klasse	Chemotaktischer Faktor	Quelle	Strukturelle Charakteristika Molekulargewicht	
Protein-fragmente oder -komplexe	C5a	Klassischer oder alternativer Komplementaktivierungsweg	17.000	basisches Protein
	$\overline{C5b,6,7}$	Klassischer oder alternativer Komplementaktivierungsweg	435.000	Proteinkomplex
	Fibrinpeptide und Fibrinspaltprodukte	Blutgerinnungs- und Fibrinolysesystem	30.000 - 50.000 <1.000	Proteine und Peptide
Enzyme	Kallikrein	Kininbildung	108.000	γ-Globulin
	$\overline{C3bBb}$	Alternativer Komplementaktivierungsweg	234.000	Proteinkomplex
Zelluläre Peptide und Amine	Bakterielle, lösliche Faktoren	Überstand von Bakterienkulturen	300 - 1.000	Peptide
	Speziell auf eosinophile Zellen chemotaktisch wirkender Faktor (eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis; ECF-A)	Mastzellen	300 - 500	Peptide
	Histamin	Mastzellen und Basophile	111	Amin

Fortsetzung der Tabelle 6

Klasse	Chemotaktischer Faktor	Quelle	Strukturelle Charakteristika Molekulargewicht	
Zelluläre Proteine	Kristall-induzierter, chemotaktischer Faktor	Lysosomen der Neutrophilen	8.400	Glykoprotein
	Lymphokine (s. auch S. 128)	Lymphocyten	12.500 - 60.000	Proteine
	Transferfaktor	Lymphocyten	<5.000	
Zelluläre Lipide	Bakterielle Lipide	Überstand von Bakterienkulturen		Lipoproteine und Lipide
	HHT (+)	Arachidonsäurecyclooxygenase-stoffwechselweg	280	
	HETE (+)	Arachidonsäurelipoxygenase-stoffwechselweg	330	

(+) HHT = 12-L-Hydroxy-5,8,11-Heptadecatriensäure
(++) HETE = 12-L-Hydroxy-5,8,11,14-Eicosatetraensäure

Andere Autoren zählen auch das Komplementfragment C3a zu den chemotaktischen Faktoren (s. auch 470/609/610).

2.) Opsonisierung

Durch Serumbestandteile (Opsonine), die in hitzestabile und hitzelabile unterteilt werden, wird die Aufnahmerate der zu phagocytierenden Partikel erhöht (253). Zu den hitzestabilen Opsoninen werden die Immunglobuline der Klasse G und M gezählt, zu den hitzelabilen einige Bestandteile des Komplementsystems.

Immunglobuline G können selbständig als Opsonine wirken oder - wie die Immunglobuline der Klasse M - über die Aktivierung des Komplementsystems bei der Bildung der als Opsonine wirkenden Komplementfaktorenbestandteile C3b oder C5b an der Oberfläche der Partikel beteiligt sein. Daneben können die Opsonine C3b und C5b auch über die Aktivierung des alternativen Komplementweges entstehen.

Der Fc-Teil des IgG-Moleküls trägt die Opsonineigenschaft. Auf phagocytierenden Zellen können Fc-, C3b- und C5b-spezifische Rezeptoren dargestellt werden. Die genannten Opsonine wirken als Liganden zwischen den Oberflächen der Phagocyten und den der zu phagocytierenden Partikel (Immunadhärenz). Damit haben sie die Voraussetzung für die nun folgende Aufnahme der Partikel geschaffen.

3.) Aufnahme der Partikel (Ingestion)

Durch winzige Pseudopodien umschlingt der Phagocyt den Partikel. Die dafür benötigte Energie wird durch in der Glykolyse gewonnenes ATP bereitgestellt. Ein Tetrapeptid aus der H-Kette der Gammaglobuline, das Tuftsin, stimuliert diese Ingestion um das Zwei- bis Dreifache (s. auch S. 188).

4.) Das intrazelluläre Inaktivieren bzw. Abtöten der Partikel

Die Partikel befinden sich durch die Ingestion in einer Vakuole (Phagosom), die durch die Cytoplasmamembran des Phagocyten begrenzt wird. Ein Phagocyt kann gleichzeitig mehrere Partikel in einer oder in mehreren Vakuolen aufnehmen. Mit der Vakuole verschmelzen vom Golgi-Apparat abgeschnürte Granula zum Phagolysosom. Diese Granula enthal-

ten Lysozym (Muraminidase), Myeloperoxidase, kationisch geladene Proteine, Laktoferrin, Phosphatase, Ribonuklease usw. (571). Lebende Partikel werden in erster Linie durch das Zusammenwirken des Myeloperoxidase-Wasserstoffperoxid-Halogenionen-Systems abgetötet. Auch das saure Milieu trägt bei einigen Erregern zur Bakteriostase bei. Durch lysosomale Enzyme kommt es zur Auflösung der abgetöteten Erreger. Fünf bis zehn Minuten nach Ingestion und Degranulierung sind in der Regel die phagocytierten Erreger abgetötet.

4.1.1 Entwicklung des phagocytierenden Systems

Laut Miller (442) sind während des frühen Dottersackstadiums der Hämatopoese einige Myelocyten und Histiocyten zu sehen. Etwa am Ende des zweiten Embryonalmonats beginnt in der Leber die Granulocytopoese (629). Ausgereifte Lymphocyten werden vom dritten Monat ab nachweisbar. Im vierten bis fünften Monat treten dann die Monocyten auf.

Die phagocytotische Aktivität von isolierten Leukocyten unreif geborener Neugeborener ist selbst bei Inkubation mit Erwachsenenserum herabgesetzt; ansonsten ist die Phagocytosefähigkeit von Leukocyten reifer Neugeborener normal. In der Bakterienabtötung besteht nach Miller kein Unterschied zwischen den neutrophilen Granulocyten von Säuglingen und den von Erwachsenen. Allerdings sei die chemotaktische Aktivität und die Membranverformbarkeit der Granulocyten vermindert (441/442).

Stiehm (629) und Miller (440) weisen aber auch darauf hin, daß andere Untersucher eine verminderte Bakterizidie der Neugeborenenseren beschrieben haben.

4.2 Das Komplement- und Properdinsystem

Die Bezeichnung Komplement stammt von Ehrlich, der 1895 mit anderen zusammen erkannte, daß an der Abtötung von Bakterien neben den Antikörpern ein unspezifischer und komplettierender Serumbestandteil mitwirkt. Inzwischen sind neun Faktoren und einige Unterfaktoren des klassischen Komplementsystems beschrieben worden. Eine Übersicht über diese Faktoren gibt Tabelle 7 (s. S. 138). 1975 wiesen Assimeh und Painter (34) eine weitere Untereinheit der ersten Komplementkomponente nach (C1t).

Das Komplementsystem repräsentiert mehr als nur ein Hilfssystem der Immunabwehr, da es an vielen Vorgängen (z. B. Chemotaxis, Opsonisierung, Zellabtötung) beteiligt ist und Verbindungen zwischen einzelnen Systemen herstellt (z. B. zwischen dem Antigen-Antikörper-Komplex und der Histaminfreisetzung oder zwischen dem Antigen-Antikörper-Komplex und dem Blutgerinnungssystem).

Der klassische Weg der Komplementaktivierung beginnt mit der Bindung von C1q an den Fc-Teil des IgG- oder IgM-Moleküls. Möglicherweise ist daran beim IgG_1-Molekül die Aminosäuresequenz 274 - 281 beteiligt (85). In der Abbildung 6 (s. S. 137) werden die folgenden Vorgänge dargestellt. Die Untereinheit C1q besitzt wahrscheinlich 12 oder 18 Bindungsstellen zum Fc-Fragment des IgG-Moleküls (580) bei unterschiedlicher Bindungsaffinität zu den IgG-Untergruppen und wahrscheinlich sechs Bindungsstellen mit dem IgM. In Gegenwart von Ca^{++} bilden die Untereinheiten C1q, C1r, C1s und C1t die erste Komplementkomponente. Durch Wirkung von $C\overline{1r}$ wird C1s zu $C\overline{1s}$ aktiviert. (Enzymatisch wirkende, also aktivierte Faktoren oder Komplexe werden mit einem Querbalken gekennzeichnet.) $C\overline{1s}$ spaltet C4 spezifisch in die zwei Fragmente C4a und C4b. Das Fragment C4a besitzt die Eigenschaft, Serotonin freizusetzen. C4b bindet sich am Immunkomplex, und zwar an der Oberfläche der Zellmembran. Ungebundenes C4b wird schnell inaktiviert. Der nächste, Mg^{++}-abhängige Schritt besteht in einer Bindung von C2 an C4b. C2 zerfällt dabei in C2a und C2b. Die

Wirkung von C2b ist fraglich. C4b und C2a bilden den Komplex $\overline{C4b,2a}$ (C3-Konvertase). Dieses Enzym spaltet nun C3 und bildet den Enzymkomplex $\overline{C4b,2a,3b}$ (C5-Konvertase). Die Spaltung von C3 in C3a und C3b ist dabei der wichtigste Schritt in der Komplementaktivierungskette. C3a wirkt im Serum als Mediator für die entzündungsbedingten Vorgänge (Histaminfreisetzung, chemotaktischer Reiz usw.).

Nachdem die Aktivierungseinheit $\overline{C4b,2a,3b}$ gebildet wurde, kann der zellmembranangreifende Komplex entstehen. Durch Einwirkung auf weitere Komplementfaktoren kommt der Komplex $\overline{C5b,6,7,8,9}$ zustande. Das freiwerdende Fragment C5a wirkt ähnlich wie C3a, d. h. histaminfreisetzend, chemotaktisch usw.

Die Aktivierung des Komplementsystems kann auch auf anderen Wegen erfolgen. Der wichtigste ist der alternative Weg über das Properdinsystem (233/620).

1954 beschrieben Pillemer u. a. (517) diesen Weg. Gut zehn Jahre später wurde diese bis dahin wenig beachtete Komplementaktivierungsvariante erneut "entdeckt". Ausgelöst wird die Aktivierung über Initiierungsfaktoren (IF), wie z. B. IgA-Aggregate, bestimmte Polysaccharidbestandteile von Bakterienzellen oder über Hefezellen (Zymosan). Durch diese unspezifisch ausgelöste Immunantwort können vor allem gramnegative Bakterien durch aktiviertes Komplement direkt nach ihrem Eindringen in die Blutbahn abgetötet werden, ohne daß die Synthese spezifischer Antikörper abgewartet zu werden braucht. Eine Übersicht findet sich in der Abbildung 6 (s. Seite 137) und eine biochemische Charakterisierung der Faktoren in der Tabelle 7 (s. Seite 138).

Daneben existieren möglicherweise weitere Wege, die als sogenannter "C1-Bypass" oder als Aktivierungsweg über einen Properdinaktivator bezeichnet werden (233/620).

Die Regulierung der Aktivierung und der Aktivität des Komplementsystems erfolgt über verschiedene Inhibitoren oder Inaktivatoren. Der C1-Inhibitor hemmt $\overline{C1r}$ und $\overline{C1s}$ und hebt damit

die Wirkung von C4 und somit die Bildung der Aktivierungseinheit $\overline{C4b,2a,3b}$ auf. Cooper (147) beschrieb einen C4b-Inaktivator, der die α'-Polypeptidkette des C4b-Moleküls in die Fragmente C4c und C4d spaltet. Der C4b-Inaktivator ist evtl. mit dem C3b-Inaktivator identisch. Durch den letzteren wird das Fragment C3b in die nicht mehr zur Bildung der Aktivierungseinheit heranziehbaren Bruchstücke C3c und C3d geteilt. Daneben wurde ein β1H-Globulin beschrieben, das zusammen mit dem C3b-Inaktivator den alternativen Komplementaktivierungsweg kontrolliert (702). Es ist bisher unbekannt, wie die Inhibitoren und Inaktivatoren reguliert werden.

Ebenso ist der genaue Vorgang der Membranschädigung und der nachfolgenden Zellabtötung durch den Komplex $\overline{C5b,6,7,8,9}$ noch weitgehend ungeklärt. Nach Zusatz von spezifischen Antikörpern und menschlichem Komplement sieht man elektronenmikroskopisch in den Membranen zugesetzter Erythrocyten uniforme Löcher mit einem Durchmesser von 10 bis 11 Nanometer (423). Die komplementabhängige Virusneutralisation verläuft nach den Befunden von Leddy u. a. (385) unabhängig von den spät agierenden Komponenten des Komplementsystems (C5 - C9).

C2 (6) und C4 werden von Makrophagen und C3, C5, C6, C9 und der C1-Inhibitor sowie evtl. auch Teile von C2 in der Leber synthetisiert (136/620). Am 29. Entwicklungstag des Embryos wurden bereits C3- und C1-Inhibitor-Moleküle nachgewiesen (45). Wie die Serumkonzentrationen des IgG, weisen auch die Konzentrationen der kindlichen Komplementfaktoren eine direkte Abhängigkeit zur Schwangerschaftsdauer auf. Normalerweise beträgt die hämolytische Komplementaktivität des Neugeborenenserum 50 bis 65 % der Werte in den Seren Erwachsener (629). Die Konzentrationen von C1q, C2, C3, C4, C5, C6, Faktor B, Properdin und die des C3b-Inaktivators liegen bei Neugeborenen unter denen der Erwachsenen (94/155/197/442). Der C1-Inhibitorspiegel erreicht dagegen bereits vor dem Ende der Fetalzeit den Erwachsenenwert (45).

Ein Vergleich der Serumkomplementspiegel von Säuglingen, die nach der Geburt 4 Tage mit Muttermilch bzw. mit Fla-

schenmilch ernährt wurden, ergab keine Differenzen (45). Eine Aufnahme mütterlicher Komplementfaktoren auf dem Wege der enteralen Resorption ist daher unwahrscheinlich.

Im 6. Lebensmonat differieren die mittleren Konzentrationen von C2, C4, C5, C6 und Faktor B kaum noch von denen der Erwachsenen (155).

Winkelstein u. a. (711) sahen bei Neugeborenen einen verminderten C3-Verbrauch nach Zusatz bestimmter Bakterienstämme. Die experimentelle Aktivierung des Komplementweges durch Staphylokokken oder Streptokokken führte beim Vergleich mit mütterlichem oder Erwachsenenserum zu unauffälligen Ergebnissen. Bei Verwendung von gramnegativen Klebsiellen verlief die Komplementaktivierung verzögert. Auf E. coli reagierte das Serum der Neugeborenen je nach Stamm mit einer abgeschwächten oder normalen Komplementaktivierung. Möglicherweise ist diese verringerte Aktivierung der Komplementfaktoren und eine damit vereinbare, verlangsamte Inaktivierung eingedrungener Erreger mitverantwortlich für die erhöhte Infektanfälligkeit der Neugeborenen.

Abbildung 6: Schematische Darstellung des Komplement- und Properdinsystems (modifiziert nach 487; s. auch 8/331)

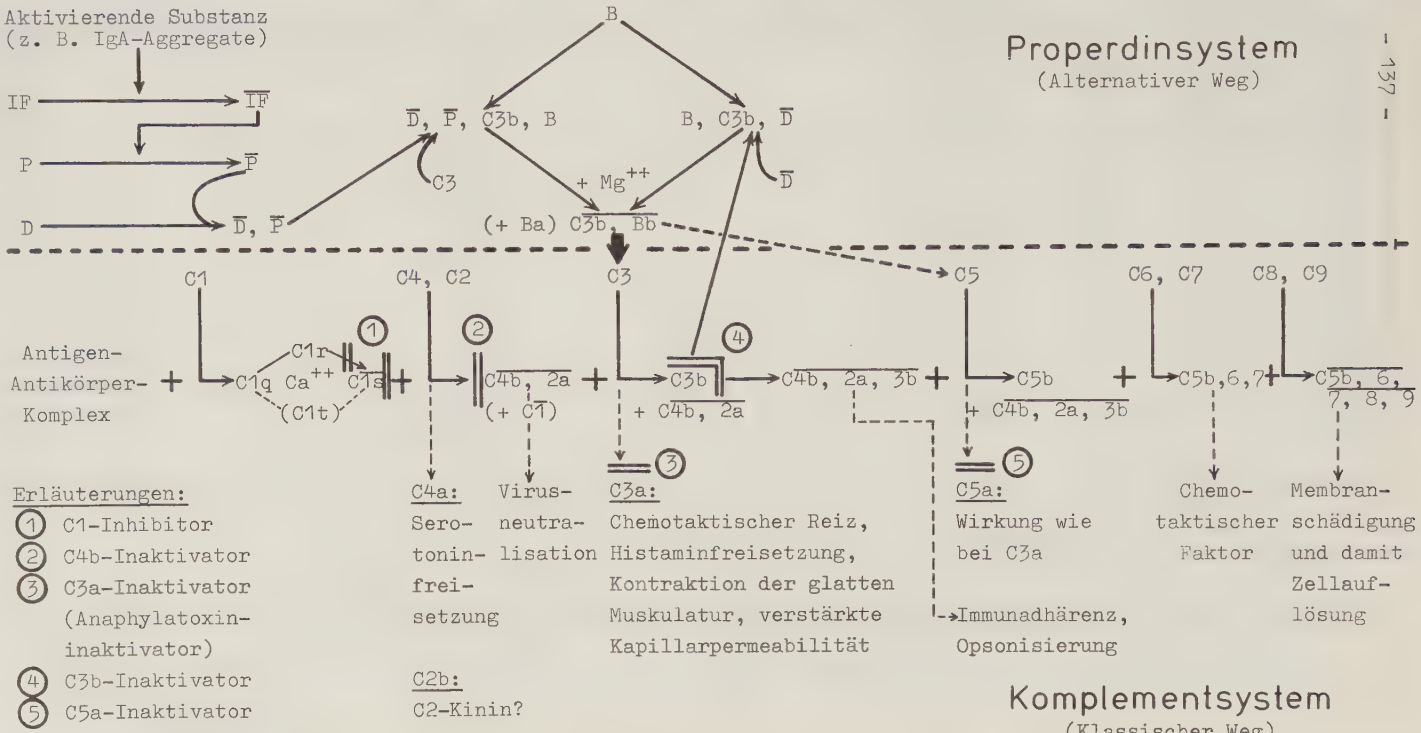


Tabelle 7: Faktoren des Komplement- und Properdinsystems (34/71/113/147/155/233/244/423/457/487/620/669)

Faktor (Synonym)	Molekulargewicht (Dalton)	Sedimentationskonstante (S)	Serumkonzentration (mg/100 ml)	Elektrophoretische Beweglichkeit	Kohlenhydratanteil (in %)	Thermolabilität (+)
C1	1.000.000	18 - 19				+
C1q	388.000 - 400.000	11,1	2,0 - 20	γ_1/γ_2	9,8 - 17	+
C1r	168.000 - 180.000	7,0 - 7,5	12	β		+
C1s (C1-Esterase)	79.000 - 86.000	4,0 - 4,5	2,0 - 12	α_2		+
C1t (?)		(?) 9,5				
C4	198.000 - 206.000	10,0	40 - 64	β_1	14	-
C4a	6.000 - 7.000					
C4b	192.000 - 198.000	9,0 - 9,5				
C4c	157.000	5,5				
C4d	35.000					
C2	117.000	4,5 - 6,0	2,0 - 4,0	β_1/β_2		+
C2a	80.000 - 83.000					
C2b	34.000 - 37.000					

(+) + = thermolabil, d. h. inaktiv nach 30-minütiger Inkubation bei 56 °C
- = thermostabil

Fortsetzung der Tabelle 7

Faktor (Synonym)	Molekulargewicht (Dalton)	Sedimentationskonstante (S)	Serumkonzentration (mg/100 ml)	Elektrophoretische Beweglichkeit	Kohlenhydratanteil (in %)	Thermolabilität
C3	180.000 - 185.000	9,5	120 - 160	β_1/β_2	2,7	-
C3a	8.900 - 9.000					+
C3b	171.000	9,0		α_2/β_1		+
C3c	130.000	6,9				
C3d						
$\overline{C4b,2a}$ (C3-Konvertase)	300.000 - 305.000	11,0				
$\overline{C4b,2a,3b}$ (C5-Konvertase)		15 - 18				
C5	180.000 - 185.000	8,7	6,0 - 8,0	β_1	19	+
C5a	16.500					-
C5b	163.000 - 165.000					+
C6	95.000 - 125.000	5,5 - 6,0	(+) 6,0 - 7,5	β_2		-
C7	110.000 - 120.000	6,0 - 7,0	5,5 - 6,0	β_2		-/+
$\overline{C5b,6,7}$	435.000					-
C8	150.000 - 163.000	8,0	$<$1,0 - 8,0	γ_1		+
C8a	93.000					
C8b	70.000					

(+) 20,9 $\pm$ 3,0 mg/100 ml (lt. 155)

Fortsetzung der Tabelle 7

Faktor (Synonym)	Molekulargewicht (Dalton)	Sedimentationskonstante (S)	Serumkonzentration (mg/100 ml)	Elektrophoretische Beweglichkeit	Kohlenhydratanteil (in %)	Thermolabilität
C9	79.000	4,0 - 4,5	Spur - 23,0	α_2		+
$\overline{C5b,6 - 9}$	995.000 - 1.040.000			α		
IF	150.000 - 170.000	7	Spur	β/γ_1		-
Properdin	184.000 - 220.000	5,2 - 5,4	1,0 - 2,5	γ_2	9,8	
Faktor $\overline{D}$ (C3-Proaktivator-Konvertase)	24.000 - 25.000	2 - 3	Spur	α		- 140 -
Faktor B (C3-Proaktivator)	93.000 - 94.000	5 - 6	20,0 - 25,0	β_2		+
Faktor Ba	30.000 - 40.000			α		
Faktor Bb (C3-Aktivator)	55.000 - 63.000	4,0		γ/β_2		
C1-Inhibitor	90.000 - 104.000	3,7 - 4,5	2,0 - 20,0	α_2	42,6	+
C4b-Inaktivator (+)	88.000	4,5		β_1		
C3b-Inaktivator (KAF)	100.000	5,5 - 6,0	2,5	β_1/β_2		+
C5a- bzw. evtl. auch C3a-Inaktivator (++)	300.000 - 310.000	9,5		α_1/β		+.

(+) evtl. identisch mit dem C3b-Inaktivator (vgl. 147) (++) = Anaphylatoxininaktivator

4.3 Störungen der Phagocytose

4.3.1 Angeborene oder erbliche Neutropenien

(Einschließlich der Immunneutropenien, der zyklisch auftretenden Neutropenien, der familiären Agranulocytosen und der chronischen Neutropenien)

Neutrophile Granulocyten entstehen im Knochenmark durch mitotische Teilung aus unreifen Vorstufen. In der Regel werden erst die reifen Zellen ins periphere Blut ausgeschwemmt, die dann ihre phagocytotische Aktivität im Rahmen der unspezifischen Immunität entfalten können. Die Folge einer Verminderung der Neutrophilen ist eine ungenügende Infektionsabwehr besonders gegen ubiquitäre Keime, wie Staphylokokken, Pneumokokken und Escherichia coli. Von einer Neutropenie spricht man, wenn die Zahl der neutrophilen Granulocyten 2.000/mm^3 unterschreitet.

Neutropenien entstehen durch ungenügende Bildung im Knochenmark, ungenügende Ausschwemmung in die Peripherie oder durch einen erhöhten Katabolismus der Zellen im Blut oder im Gewebe. Zu dem letztgenannten sind Neutropenien im Rahmen eines Hypersplenismus zu zählen, wie sie z. B. bei hämolytischen Anämien auftreten.

Eine unzureichende Produktion ist die Ursache von Thrombocytopenien und Granulocytopenien - und damit besonders von Neutropenien -, die bei angeborenen oder erworbenen aplastischen Anämien beobachtbar sind. Beim Shwachman-Syndrom liegt der Neutropenie ebenfalls eine Produktionsstörung durch eine Knochenmarkshypoplasie zugrunde. Ein auffälliges Symptom dieses Krankheitsbildes ist eine gleichzeitig bestehende, exokrine Pankreasinsuffizienz (s. Seite 254).

Im Rahmen des Themas werden hier nur angeborene und erbliche Neutropenien abgehandelt. Diese Neutropenien sind mit zahlreichen Synonyma belegt worden. Hier sollen 3 Untergruppen hervorgehoben werden, nämlich die Immunneutropenien,

die zyklisch auftretenden Neutropenien und die besonders schwer verlaufende familiäre Agranulocytose (Typ Kostmann; s. auch die Literaturstelle 527). Die übrigen Neutropenien werden unter dem Begriff der chronischen Neutropenien zusammengefaßt.

Immunneutropenien

Die neutrophilen Granulocyten tragen an ihrer Oberfläche nicht nur, so wie alle Leukocyten, die Antigene des ABO- und HLA-Systems, sondern auch Antigene mit granulocytenspezifischer Struktur. Diese Antigendeterminanten werden als NA1 bzw. NA2, NB1, NC Vaz oder 9-G-A-G-Ca bezeichnet (113). Ihre Vererbung erfolgt autosomal dominant.

Aufgrund der Herkunft der gegen neutrophile Granulocyten gerichteten Antikörper kann man zwei Untergruppen der Immunneutropenien differenzieren. Erstens können die Antikörper, wie bei anderen Autoimmunerkrankungen, vom eigenen Körper gebildet werden. Dann handelt es sich aber praktisch ausschließlich um eine postnatal erworbene Form, obwohl dies manchmal schwer nachprüfbar ist. L. A. Boxer u. a. (95) beschrieben ein 8 Monate altes Mädchen, das bereits mit 3 Monaten Anzeichen der später bestätigten Autoimmunneutropenie zeigte. Lalezari u. a. (372) gelang der Nachweis eines gegen die NA2-Struktur der Granulocyten gerichteten Antikörpers bei einem 11 Monate altem Mädchen, das sogar bereits im Alter von einem Monat klinische Manifestationen aufwies. Bluttransfusionen waren nicht durchgeführt worden und dieser zum Zeitpunkt des Berichts der Autoren (372) über 2 Jahre persistierende Antikörper konnte nur bei dem Kind, nicht bei der Mutter nachgewiesen werden.

Die zweite und hier wichtige Untergruppe umfaßt die durch diaplazentar übertragene mütterliche Antikörper entstehenden Immunneutropenien (94). Ähnlich wie bei Rhesusfaktorunverträglichkeit zwischen der Mutter und dem Feten kann es auch durch den Kontakt mit kindlichen Leukocyten, die ein vom Vater vererbtes Oberflächenmerkmal tragen, zur Antikörperbildung im mütterlichen Organismus kommen.

Diese Antikörper treten gar nicht so selten auf. Hübel u. a. (308) fanden bei 440 Mütter ohne Rh-Inkompatibilität in 24 % der Fälle gegen kindliche Leukocyten gerichtete Antikörper. Bei bestehender Rh-Unverträglichkeit stieg der Prozentsatz sogar auf 49 % bei 70 untersuchten Frauen an.

Die durch die mütterlichen Antikörper vom IgG-Typ auftretenden Neutropenien der Kinder sind vorübergehender Natur, da die Antikörper, so wie die anderen Immunglobuline mütterlicher Herkunft, im kindlichen Organismus abgebaut werden. Der im kindlichen und mütterlichen Serum auffindbare Antikörper reagiert mit väterlichen Granulocyten, nicht aber mit den mütterlichen (99/373).

Die Zerstörung der neutrophilen Zellen macht sich nach Boxer u. a. (99) auch durch eine erhöhte Muraminidaseaktivität (Lysozym) im Serum bemerkbar. Nach Abbau des mütterlichen Antikörpers steigen zwischen dem Beginn des 2. und dem Ende des 3. Lebensmonats die Granulocytenzahlen kontinuierlich an, um bald danach die Normwerte zu erreichen.

Zyklisch auftretende Neutropenie

Diese familiär auftretende Neutropenie ist durch die Schwankungen der Neutrophilenzahl gekennzeichnet (31/455/598). Die Lymphocyten bleiben von der Störung verschont. Dabei erreicht die Neutrophilenzahl in der Regel nach 3 Wochen (14 - 30 Tagen) ihr Minimum. Die klinischen Symptome variieren in ihrem Schweregrad erheblich und treten meist vor dem 10. Lebensjahr auf, um dann über Jahrzehnte zyklisch zu rezidivieren. Der Vererbungsmodus ist wahrscheinlich autosomal dominant.

Ein ähnliches Krankheitsbild kennt man übrigens auch bei Hunden (Collie), die daher als Tiermodell dienen können.

Familiäre Agranulocytose (Typ Kostmann)

Die 1956 von Kostmann (360/361) beschriebene, besonders schwere Form einer Neutropenie zeichnet sich durch einen autosomal rezessiven Erbgang aus, ein fast vollständiges

Fehlen der Granulocyten und einen in der Regel letalen Ausgang des Syndroms. Der Tod tritt fast immer im 1. Lebensjahr ein (Ausnahme: Tod mit 6 Jahren (362)). Die Neutropenie ist bei der Geburt bereits vorhanden und verstärkt sich zunehmend. Diese Form der familiären Neutropenie wird gehäuft in Nordschweden beobachtet. Ansonsten tritt sie oft sporadisch auf.

Chronische Neutropenien

Das Sammelbecken der chronischen Neutropenien enthält zahlreiche Krankheitsbilder (chronische Neutropenie, chronische Granulocytopenie der Kindheit, chronische gutartige Granulocytopenie, essentiell chronische Granulocytopenie (214), kongenitale gutartige Neutropenie, familiäre Neutropenie, chronisch familiäre Neutropenie, Myelokathexie usw.). Eine Übersicht über chronische Neutropenien und über die familiäre Agranulocytose (Typ Kostmann) findet sich bei Pincus u. a. (518).

Von der familiären Agranulocytose unterscheiden sich die chronischen Neutropenien durch den uneinheitlichen Vererbungsgang und dem nur selten letalen Ausgang der Erkrankung. Zum Teil erkennt man dies auch an der Bezeichnung des Krankheitsbildes. So gibt es bei Menschen afrikanischen Ursprungs und in bestimmten jüdischen Familien jemenitischer Abstammung Neutropenien ohne erhöhte Infektanfälligkeit. Die beiden anderen Neutropeniearten, nämlich die Immunneutropenien und die zyklischen Neutropenien, sind durch den klinischen Verlauf abgrenzbar.

Klinik

Die bakteriellen Infektionen betreffen vor allem die Haut, die Schleimhäute und die Atemwege. Es kommen Hautinfektionen (Furunkel, Pyodermien), Stomatitiden, Gingivitiden, Otitiden, Pneumonien, Harnwegsinfektionen und verstärkt Karies vor. Bei Kindern mit familiärer Agranulocytose (Typ Kostmann) wird das Terminalstadium häufig durch Septikämien, Peritonitiden oder schwere Enteritiden eingeleitet. Häufige Erreger sind Staphylokokkus aureus, Escherichia coli, Pneumokokken sowie Streptokokken. In den Fällen der zyklisch auftretenden Neutropenie zeigen die Infektionen in Abhängigkeit von den Neutrophilenzahlen

ein Auf- und Abschwellen. Nach langdauernden Verlaufsformen können sich sekundäre Amyloidosen entwickeln (598).

Bei den Immunneutropenien durch mütterliche Antikörper verschwinden die klinischen Symptome gleichzeitig mit dem Antikörper. In der neutropenischen Periode kann es, allerdings ist das die Ausnahme, wie bei der familiären Agranulocytose (Typ Kostmann), zu Todesfällen kommen. Die Variabilität der Symptomausprägung der zyklisch auftretenden Neutropenien zeigt sich in seltenen Todesfällen, häufig verhältnismäßig gutartigem Verlauf und gelegentlicher Symptomlosigkeit der betroffenen Patienten. Die Neutrophilenzahl und die Infektionsrate normalisieren sich bei einem Teil der Patienten mit chronischer Neutropenie mit zunehmendem Lebensalter (214/333).

Manchmal wird die Neutropenie von einer Anämie oder einer Thrombocytopenie meist leichteren Grades begleitet. Häufiger sind Hypergammaglobulinämien und Monocytosen zu beobachten. Bei den zyklischen Neutropenien sieht man jeweils zum Zeitpunkt des Neutrophilenminimums eine Monocytose (31/455/598). Dies kann so weit gehen, daß die alleinige Leukocytenzählung unauffällige Ergebnisse aufweist und erst das Differentialblutbild die Neutropenie erkennen läßt. Gelegentlich manifestiert sich eine Eosinophilie.

Knochenmarksbefunde

In der Regel enthält das Knochenmark der Patienten wenige oder gar keine ausgereiften Zellen der Granulocytopoese. Das Bild des Knochenmarksausstriches erweckt beim Untersucher den Eindruck, als wenn ein "Arrest" auf der Stufe der Promyelocyten oder Myelocyten vorliegen würde. Der Schweregrad der klinischen Befunde kann mit denen des Knochenmarks nicht korreliert werden. Bei der zyklischen Neutropenie sieht man in den Intervallen eine hyperaktive Myelopoese (455). Vereinzelt wurde eine Phagocytose von neutrophilen Zellen durch Monocyten beschrieben (214).

Pathogenese

Die Entstehung der Immunneutropenien durch mütterliche An-

tikörper wurde bereits erwähnt (s. o.). Bei den anderen Neutropenien ist die Pathogenese unklar. Die zyklische Neutropenie könnte durch eine Störung im Rückkoppelungsmechanismus über den Faktor CSF (colony stimulating factor = Koloniebildungsfaktor, Granulopoetin?) möglich werden. Diese Annahme ist aber hypothetisch, da bisher selbst die Rückkoppelung nicht bewiesen wurde.

Der CSF gilt als humoraler Regulator der Granulopoese. Durch seine Aktivität (CSA = colony stimulating activity) werden bestimmte Zellen (CFC = colony forming cells) zur Koloniebildung angeregt. Diese Zellen halten sich im Knochenmark, der Milz und im peripheren Blut auf und stellen wahrscheinlich bereits geprägte Stammzellen (CFU-C) dar (113; s. auch S. 6).

Aus dem Knochenmark gewonnene Zellen (CFU-C) von neutropenischen Patienten wurden dem Koloniebildungstest unterzogen. Mintz und Sachs (448) fanden bei 16 untersuchten Patienten mit einer relativ harmlosen Form der chronischen Neutropenie eine etwa verdoppelte Koloniebildung bei normaler Anzahl und Morphologie der Zellen innerhalb der gebildeten Kolonien.

Andrews u. a. (31) sahen bei einer Patientin mit zyklischer Neutropenie eine erhöhte koloniebildende Aktivität (CSA), die keine Periodizität erkennen ließ.

L'Esperance u. a. (390) beschrieben bei einem Kind mit familiärer Agranulocytose (Typ Kostmann) einen serumunabhängigen Defekt in der Neutrophilenentwicklung. Die Anzahl der CFU-C-Kolonien und der darin befindlichen Zellen war reduziert, und die gefundenen Zellen aus der Neutrophilenreihe waren unreife Vorstufen (Promyelocyten).

Amato u. a. (23) erhielten ähnliche Ergebnisse wie Mintz und Sachs (s. o.). Die CSA der Patientenseren befand sich im Normbereich. Obwohl die in den CFU-C-Kolonien gebildeten Zellen lichtmikroskopisch normal aussahen, schlossen die Autoren eine Störung innerhalb der granulocytischen

Stammzellreihe nicht aus. Bei Joyce u. a. (333) wiederum entstanden beim Koloniebildungstest kleinere Kolonien.

Parmley u. a. (508) konnten eine normal ausgeprägte CSA und eine der Anzahl und Größe nach normale Koloniebildung beobachten. Reife Neutrophile fehlten aber in den Kolonien. Eine Hemmung der Koloniebildung durch das Patientenserum konnte ausgeschlossen werden. Auffällig war eine Veränderung der Myelocyten und der seltenen, segmentierten Neutrophilen. Diese Zellen besaßen atypische, multiple kleine Kernlappungen sowie extrem eingekerbte Zellkerne. Daneben wirkte das endoplasmatische Retikulum dünn und kollabiert.

Primäre Granula ließen sich nachweisen; sekundäre fehlten dagegen. Diese sekundären oder spezifischen Granula entstehen normalerweise während des Myelocytenstadiums an der äußeren Oberfläche des Golgi-Apparates. Mit einem Durchmesser von etwa 500 Nanometer sind sie kleiner als die primären oder azurophilen Granula (Durchmesser etwa 800 Nanometer). Die Autoren (508) interpretierten die Beobachtungen als intrazellulär bedingten Ausreifungsstop der Granulocytenreihe bei normaler Proliferationskapazität der Vorläuferzellen.

Zucker-Franklin u. a. (729) sahen in den von ihnen durchgeführten Koloniebildungstesten mit Knochenmarks-CFU-C die Beobachtungen von Parmley u. a. (s. o.) an den spärlichen Zellen der Neutrophilenreihe bestätigt. Die Differenzierung schien auf der Myeloblasten-Promyelocyten-Stufe stehengeblieben zu sein. Neben den tiefeingekerbten Zellkernen bemerkten die Untersucher bei der elektronenmikroskopischen Betrachtung ein exzessiv vermehrtes Cytoplasma und eine villöse Oberfläche der Zellen. Die Zellkerne besaßen atypische, große Nukleoli. Sekundäre bzw. spezifische Granula fanden sich sehr selten. In der intrazellulären Entwicklung bestand eine Diskrepanz zwischen der Reife des Zellkerns und der des Cytoplasmas. Während die Zellkerne durch ihre Segmentierungen reif aussahen, war die Cytoplasmareife noch nicht eingetreten. Von dieser asynchronen Ausreifung waren die Monocyten und die Eosinophilen nicht betroffen.

Komiyama u. a. (359) beobachteten im Elektronenmikroskop ähnliche Strukturveränderungen. Die koloniebildende Aktivität (CSA) und die Anzahl der gebildeten Kolonien waren erhöht. Daneben bemerkten die Autoren eine verminderte Einwanderung der Neutrophilen beim Rebuck-Hautfenstertest und eine leicht reduzierte Bakterienabtötungsrate.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß wahrscheinlich eine Störung in der Ausreifung der Neutrophilenreihe, die sich durch strukturelle Auffälligkeiten offenbart, für einen Teil der Neutropenien verantwortlich ist. Daneben dürfte in einigen Fällen auch eine verminderte Stammzellenanzahl bzw. eine verkürzte Lebensdauer der Neutrophilen eine Rolle spielen. Das Fehlen der sekundären Granula könnte die erniedrigte Bakterienabtötungsrate erklären. Die erhöht vorgefundene, koloniebildende Aktivität (CSA) würde mit einem intakten Regelkreis übereinstimmen, der bei verminderten Neutrophilenzahlen einen verstärkten Reiz zur Neubildung freisetzt. Dagegen läßt sich die reduzierte chemotaktische Aktivität nicht so einfach erklären. Die chemotaktische Antwort fällt zwar bei Neutropenien mangels Masse geringer aus, Komiyama u. a. (359) führten den Hautfenstertest aber bei einer Neutrophilenzahl von 2.200/mm^3 durch. Möglicherweise sind die im peripheren Blut befindlichen Zellen der Neutrophilenreihe überaltert oder in der Ausbildung ihrer Fortbewegungsstrukturen unreif.

Die häufig beobachtete Monocytose und gelegentliche Eosinophilie kann als Kompensationsvorgang aufgefaßt werden oder aber auch als Überproduktion aufgrund eines nicht ganz spezifischen, hyperaktiven Koloniebildungsfaktors (CSF) gedeutet werden. Ebenso kann man die Hypergammaglobulinämie als Kompensationsmechanismus oder als Folge eines verlängerten Antigenkontaktes werten.

Die beobachtete, reduzierte Neutrophilenfreisetzung aus dem marginalen Pool nach Stimulation mit Adrenalin (390) sowie aus dem Knochenmark nach Stimulation mit Endotoxin (333) oder Kortikosteroiden hängt einfach mit der fehlenden Reservekapazität zusammen. Da Plasmagabe keinen Effekt zeigte (362), ist ein fehlender oder inaktiver Serumfaktor als pathogenetische Ursache unwahrscheinlich.

Therapie

Bei weniger schweren Neutropenien und noch vorhandener Knochenmarksreserve ist durch Kortikosteroidgabe ein vorübergehender Anstieg der Neutrophilenzahlen zu erzielen. Möglicherweise kann eine zyklische Neutropenie durch eine dem Zyklus des Neutrophilenminimums angepaßte Kortikoidgabe positiv beeinflußt werden (598).

Die Entfernung der Milz, die beim Hypersplenismus einen Einfluß auf die Neutrophilenzahl zeigt (s. z. B. Literaturstelle 663), ist wegen der kaum zu beobachtenden Splenomegalien und des mit der Splenektomie verbundenen Risikos abzulehnen. Pincus u. a. (518) erwähnen im übrigen eine ineffektive Splenektomie bei einem ihrer Patienten.

Andere Therapiemöglichkeiten bestehen in einer Knochenmarkstransplantation oder evtl. auch in einer regelmäßigen Granulocytentransfusion. Kostmann (362) berichtete über einen erfolglosen Transfusionsversuch mit konzentrierten Leukocyten.

Die einzig sichere, protektive und therapeutische Maßnahme ist zur Zeit die gezielte Antibiotikagabe.

4.3.2 Die progressiv septische Granulomatose

(Einschließlich dem Glukose-6-Phosphatdehydrogenasemangel der Leukocyten)

Das Krankheitsbild der progressiv septischen Granulomatose (CGD = chronic granulomatous disease of childhood) wurde in den Fünfzigerjahren in seinen Einzelheiten beschrieben (Janeway u. a.:320/Berendes, Bridges und Good: 61/Landing und Shirkey: 374). Gekennzeichnet ist die CGD durch frühauftretende, bakterielle Infektionen, die durch Störungen im Wasserstoffperoxid-Myeloperoxidase-Halogen-System der Leukocyten und einer dadurch verminderten Bakterienabtötung bedingt sind. Betroffen sind überwiegend Knaben, die in der Regel frühzeitig versterben.

Für die hier vorliegende Arbeit wurden Übersichtsartikel von Johnston und Baehner (328), Johnston und Newman (329) und von MacPherson (410) verwendet.

Eine Tabelle der klinischen Zeichen und Symptome soll vorweg einen Eindruck über die entsprechende Häufigkeit vermitteln.

Tabelle 8: Klinische Zeichen der CGD

Quelle:	(328)	(329)	(410)
Zahl der Patienten:	92	168	84
	(Alle Angaben sind Prozentwerte.)		
Deutliche Lymphadenopathie	95	82	97
Leukocytose	89	-	-
Pneumonie (Bronchopneumonie)	87	80	82
Im Röntgenbild sichtbare Lungeninfiltrate	87	-	-
Männliches Geschlecht	87	86	-
Einschmelzung von Lymphknoten	86	62	84
Hepatomegalie	84	68	71
Splenomegalie	74	57	
Dermatitis	84	71	84

Fortsetzung der Tabelle 8

	(Alle Angaben sind Prozentwerte.)		
Erkrankungsbeginn innerhalb des ersten Lebensjahres	78	65	über 66 $\frac{2}{3}$
Hyperimmunglobulinämie	77	-	-
Anämie	74	-	über 40
Hepatisch-perihepatische Abzesse	45	41	32
Tod vor dem 7. Lebensjahr	37	27	-
Osteomyelitis	33	32	28 bzw. 31
Beginn mit Dermatitis	30	25	-
Beginn mit Lymphadenitis	30	23	-
Tod durch Pneumonie	23	15 bzw. 18	-
Chronische Diarrhoe	22	20	27
Sepsis oder Meningitis	-	17	37 (+)
Tod durch Sepsis oder Meningitis	-	8	28 (+)

Da nicht in allen Fallbeschreibungen das Auftreten sämtlicher Merkmale untersucht und angegeben wurde, ist der tatsächliche Prozentsatz teilweise höher zu veranschlagen.

Bei einigen Patienten traten die Symptome bereits in den ersten Lebenswochen auf. 109 von 140 Patienten entwickelten ihre Symptome innerhalb des ersten Lebensjahres und weitere 16 von ihnen im zweiten Lebensjahr (329). Andererseits sind auch Kinder beschrieben worden, bei denen sich das Krankheitsbild erst verhältnismäßig spät manifestierte (mit 6 1/2 Jahren bzw. erst mit 12 Jahren). Das Manifestationsalter zeigt keine Abhängigkeit vom Geschlecht der Patienten.

(+) Diese Zahlen sind von MacPherson (410) übernommen und stammen aus:
Lazarus, G. M./Neu, H. C.
Agents responsible for infection in chronic granulomatous disease of childhood
Journal of Pediatrics 86 (1975); S. 415

Die Haut wird regelmäßig von einer ekzematoiden, granulomatösen oder Lupus-Erythematodes-ähnlichen Dermatitis befallen, die später durch Sekundärinfektionen ein impetigoides Aussehen erhält. Bevorzugt sind davon periorifizielle Areale mit hoher Bakterienkontamination betroffen. Auch die Schleimhäute werden durch die Unfähigkeit, bestimmte Bakterienarten abzutöten, geschädigt. So sieht man neben einer perioralen Dermatitis und perianalen Abzessen auch Konjunktivitiden, chronische Rhinitiden oder eine Stomatitis ulcerosa. Eine generalisierte Furunkulose oder offene Hautabzesse, die in etwa 2/3 der Fälle auftraten, führen bei den Patienten zu Schwierigkeiten im sozialen Kontakt.

Lymphknotenschwellungen betreffen vor allem die Halslymphknoten. Häufig kommt es zur eitrigen Einschmelzung und gelegentlich zu einer chronischen Fistelbildung.

Eine Lungenbeteiligung wird fast immer beobachtet. Scharf begrenzte Rundherde oder wolkig-fleckige Verschattungen weisen im Röntgenbild darauf hin. Neben einer Bronchitis oder einer Bronchopneumonie sind Lungenabzesse oder Empyeme nicht selten. Als Folge der pulmonalen Infektionen können sich Bronchiektasien ausbilden.

Die beobachteten Osteomyelititiden befallen bevorzugt die kleinen Hand- und Fußknochen. Des weiteren sind bei CGD-Patienten zahlreiche andere Infektionen beschrieben worden, die allerdings in geringerer Frequenz auftraten. Dazu gehören Harnwegsinfektionen, Mittelohrentzündungen oder Perikarditiden. Komplikationen im Nervensystem sind selten. Lischner und Martyn (401) berichteten über chorioretinale Läsionen.

Als Erreger der Infektionen konnten folgende Mikroorganismen isoliert werden (nach 410):

	Frequenz in Prozent
Staphylokokkus aureus	90
Escherichia coli	28
Klebsiellaarten	22
Enterobakterarten	20

	Frequenz in Prozent
Pseudomonasarten	20
Salmonellen	18
Aspergilluspilze	18
Staphylokokkus epidermis	14
Proteusarten	14
Enterokokken	10
Candida albicans	10

Andere Erreger, wie Streptokokken, Mykobakterien usw., wurden nur selten isoliert. Ähnliche Ergebnisse zeigen auch andere Übersichten (328/329).

Staphylokokkus aureus ist bei den Infektionen der mit Abstand häufigste Erreger. Er findet sich bevorzugt in Lymphknoten sowie in Leber- oder Hautabzessen. Auffallend ist, daß Pilze (Candida albicans und Aspergillusarten) und pilzähnliche Organismen (Nokardien, Aktinomyces) in der Lunge und im Knochenmark auffindbar waren (21/250).

Die auftretenden Anämien sind normochrom-normocytär oder leicht hypochrom-mikrocytär. Bei einem Glukose-6-Phosphatdehydrogenasemangel, der mit der CGD kombiniert sein kann (siehe unten), ist die Anämie vom nichtspärocytären, hämolytischen Typ. Die Immunglobulinspiegel sind normal oder erhöht. Außer der Leukocytose findet man erhöhte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeiten.

CGD-Patienten sterben vor allem an Lungenkrankheiten sowie unter septischen oder meningitischen Erscheinungen. Nicht immer erfolgt der Tod bereits im Kindesalter. Patienten mit milderen Formen haben das 4. Lebensjahrzehnt erreicht.

Nachdem die ersten 32 Patienten männlichen Geschlechts waren, glaubte man an eine X-chromosomale Vererbung. Bei den Müttern der betroffenen CGD-Patienten konnte man durch den NBT-Reduktionstest (s. S. 276), der bei stark vermindertem Ausfall bis auf wenige Ausnahmen beweisend für die CGD ist, eine abgeschwächte Reduktion und damit eine heterozygote Merkmalsanlage nachweisen. Der NBT-Test erbringt

allerdings solch schwankende Ergebnisse, daß Überträgerinnen, ohne Symptome zu besitzen, pathologische Ergebnisse oder auch annähernd normale Ergebnisse aufweisen können. Ähnliches gilt auch für die Bakterienabtötungsrate und den Sauerstoffverbrauch der phagocytotischen Zellen (539; siehe unten). Überträgerinnen zeigen daneben manchmal ein Lupus-Erythematodes-ähnliches Erscheinungsbild (568/569) und besitzen, so wie die CGD-Patienten, häufiger Autoantikörper (30).

Inzwischen wurden auch Mädchen mit CGD gefunden (36/297/531). Für sie und für einige Jungen, deren Eltern im NBT-Test unauffällig sein können, wurde ein autosomal rezessiver Erbgang postuliert.

Die CGD wurde bisher außer bei Weißen und Afrikanern (328) auch bei Asiaten beobachtet.

Bei 57 von 62 Patienten fand man am Ort der Infektion Granulome (328), deren Zentrum neutrophile Granulocyten (PMN's) verschiedener Degenerationsstufen enthielt. Um den nekrotischen Bezirk lag ein Wall von fibrovaskulärem Gewebe, Histiocyten und mononukleären Zellen. Seltener als bei der Tuberkulose sah man auch Langhans'sche Riesenzellen. In den Lymphknoten, dem Knochenmark, der Milz, der Leber, dem Thymus, dem Epikard und der Nebenniere waren bei mehr als der Hälfte der Patienten Infiltrate mit Histiocyten zu sehen, die ein gelbbraunes Pigment unbekannter Herkunft enthielten.

Der Dünndarm und das Rektum besitzen häufig Granulome oder die eben erwähnten, pigmentbeladenen Histiocyten (474). Ein Patient mit Erbrechen zeigte durch Granulome bedingt eine ungewöhnliche Einengung des Magens (401). Diese Befunde und die auftretenden chronischen Diarrhoen können die manchmal beobachtete Retardierung des Größenwachstums erklären. In der Leber finden sich vereinzelt verkalkte Bezirke. Knochenmarksuntersuchungen zeigen bei einem Teil der Patienten einen erhöhten Plasmazellanteil (1 bis 2 %), der mit der Hyperimmunglobulinämie als Kompensationszeichen gedeutet wird.

Untersuchungen der immunologischen Eigenschaften des B- und T-Zellsystems ergaben nur geringe Normabweichungen. Die erhöhten Immunglobulinkonzentrationen betreffen alle Ig-Klassen. Auf spezifische Antigene werden in der Regel Antikörper in normaler Qualität und Quantität gebildet. Die erhöhte Empfindlichkeit für Pilzinfektionen beruht möglicherweise auf einer verminderten Produktion spezifischer Antikörper. Bei Patienten mit CGD und Aspergillose fanden sich nämlich reduzierte Antikörperspiegel (250: etwa 10 % der normalerweise vorhandenen Pilzantikörpertiter). Das T-Zellsystem ist unauffällig.

Die Aufnahme von Bakterien durch die Leukocyten der CGD-Patienten erfolgt ungestört. Beim Bakterienabtötungstest ergeben sich jedoch große Unterschiede. Während Bakterien, die das Enzym Katalase besitzen, nur vermindert lysiert werden (36), besteht zwischen Kontroll- und CGD-Leukocyten keine Differenz in der Abtötungsrate von katalasenegativen Erregern (538). Der Abtötungsdefekt wird wahrscheinlich durch eine unzureichende Wasserstoffperoxidproduktion hervorgerufen.

Bei einer Untersuchung von Repine und Clawson (538) betrug die Abtötungsrate der defekten Leukocyten etwa 1/5 der Kontrolle. Der verbleibende Abtötungseffekt könnte durch H_2O_2-unabhängige, antibakterielle Systeme der Leukocyten zustande kommen (Säure, Lysozym, Laktoferrin, kationische Proteine). Katalasenegativen Bakterien, wie Pneumokokken, β-hämolysierende Streptokokken oder Hämophilus influenzae, fehlt die protektive Wirkung des Enzyms gegen das Wasserstoffperoxid. Als Folge davon kann das Wasserstoffperoxid-Myeloperoxidase-Halogen-System durch H_2O_2 bakteriellen Ursprungs seine bakterizide Wirkung entfalten.

Ward und Schlegel (687) beschrieben einen männlichen Patienten, dessen Leukocyten in ihrer chemotaktischen Beweglichkeit durch einen Serumfaktor gehemmt wurden, und die zwar Staphylokokken und Serratia marcescens, nicht aber E. coli oder Klebsiellen in normalem Umfang abtöteten. Neben Hautabzessen, einer Splenomegalie, einer Hypergammaglobulinämie und einer zervikalen Lymphadenopathie war ein stark

abgeschwächter Ausfall des NBT-Reduktionstests auffällig. Die Mutter des Patienten bot im NBT-Test intermediäre Werte. Eine Zuordnung zur CGD ist wegen der widersprüchlichen Ergebnisse der Bakterienabtötung nicht eindeutig möglich.

Normalerweise ändert sich unmittelbar nach Kontaktaufnahme zwischen den Leukocyten und den zu phagocytierenden Partikeln der Leukocytenstoffwechsel. Die Glukose wird dann vermehrt über den Hexosemonophosphatweg (HMP-Weg) abgebaut (10 % statt 1 % der intrazellulären Glukoseutilisation); die Zellatmung, der Sauerstoffverbrauch sowie die Wasserstoffperoxidproduktion steigen an.

Bei CGD-Leukocyten bleiben diese Vorgänge aus. Die Ursache dafür und damit wahrscheinlich die Ätiologie der CGD ist bis heute unklar. Zahlreiche Befunde sind zwar publiziert worden, widersprechen sich aber oder könnten auch sekundärer Natur sein.

Baehner und Karnovsky (43/44) glauben an ein Fehlen oder eine Hemmung der NADH-Oxidase. Hohn und Lehrer (295) fanden dagegen, daß eine normalerweise während der Phagocytose stattfindende Aktivitätssteigerung der NADPH-Oxidase ausblieb.

Das gleiche konnten auch McPhail u. a. (430) beobachten. Der Defekt liegt nach Ansicht der Autoren nicht in einem Enzymmangel begründet, sondern eher in einer fehlenden Aktivierung. Die Enzymaktivität wurde, obwohl sie geringer als üblich ausfiel, bei höheren Substratkonzentrationen nachweisbar. Möglicherweise ist die Bindung zwischen dem Enzym und den Substraten bei physiologischen Konzentrationen nicht effektiv genug.

Weening u. a. (694) beschrieben einen ähnlichen Defekt, der durch eine ausbleibende Stoffwechselsteigerung gekennzeichnet war. Nach Phagocytose von mit IgG-Molekülen beladenen Latexpartikeln erfolgte ein normaler Anstieg des Sauerstoffverbrauchs, eine normale Bildung von Superoxidanionen und Wasserstoffperoxid sowie die übliche Aktivitätssteigerung im HMP-Weg (vgl. auch Literaturstelle 265 und Seite 161, Abb. 7). Siehe auch Seite 193 Absatz 2.

Segal und Peters (589) dagegen halten die defekte Funktion einer NADH-Dehydrogenase, die in der Plasmamembran der PMN's enthalten sein soll, für die primäre Ursache der CGD. Diese NADH-Dehydrogenase soll Superoxidanionen ($O_2^{\cdot-}$) produzieren und während der Phagocytose aktiviert werden. Die Oxidation von Ascorbinsäure und Glutathion durch Wasserstoffperoxid, Superoxidanionen und andere Radikale, die aus dem Phagolysosom in das Cytosol gelangen sollen, führt nach Auffassung der Autoren zu einem sekundär erhöhten NADPH-Verbrauch und einer Stimulation des HMP-Weges.

Andere Untersucher (Holmes u. a./297) fanden eine verminderte Aktivität der Glutathionperoxidase (GSH-Peroxidase) in den Leukocyten. Die GSH-Peroxidaseaktivität der Erythrocyten lag dagegen im Normbereich. Der Leukocyt wird durch die GSH-Peroxidase vor der schädigenden Wirkung des Wasserstoffperoxids geschützt, da die GSH-Peroxidase Wasserstoffperoxid und Glutathion in Glutathiondisulfid (GSSG) und Wasser überführt. Zur Regeneration des Glutathions durch die Glutathionreduktase wird NADPH benötigt (vgl. Abbildung 7, S. 161).

Matsuda u. a. (418) beschrieben einen männlichen Patienten mit GSH-Peroxidasemangel bei normaler Glukose-6-Phosphatdehydrogenase- und NADPH-Oxidaseaktivität. Die Eltern besaßen eine intermediäre Enzymaktivität. Dies deutet auf einen autosomal rezessiven Vererbungsmodus hin.

DeChatelet u. a. (163) sahen dagegen keine Unterschiede der GSH-Peroxidaseaktivität zwischen CGD-Patienten und einer Kontrollgruppe. Eine Patientin mit CGD wies sogar in etwa eine Verdoppelung der Enzymaktivität auf. Möglicherweise wird die GSH-Peroxidaseaktivität durch die Wasserstoffperoxidproduktion beeinflußt und daher sekundär verändert. Sicher ist nur, daß nicht alle autosomal rezessiv vererbten CGD's durch einen GSH-Peroxidasemangel erklärt werden können.

Patienten, die einen Glukose-6-Phosphatdehydrogenasedefekt der Erythrocyten aufweisen - von ihnen gibt es mehr als 100 Millionen -, wurden auf die entsprechende Enzymaktivi-

tät in ihren Leukocyten untersucht. Klinische Symptome im Sinne einer CGD treten nur äußerst selten auf, und zwar nur dann, wenn die Aktivität unter 1 % liegt. Oberhalb von 20 % der Normaktivität sind die Merkmalsträger dieser X-chromosomal rezessiv vererbten Störung klinisch unauffällig. Dazwischen, besonders bei einer Aktivität unter 5 %, gibt es einen Übergangsbereich.

Bellanti u. a. (57) berichteten zunächst über einen erhöhten Abbau der Aktivität der Glukose-6-Phosphatdehydrogenase (G-6-PD). Durch Zusatz von $NADP^+$ gelang im Gegensatz zu Zellen einer Kontrolle in den Leukocyten von CGD-Patienten keine Stabilisierung des Enzyms.

Erickson u. a. (184) fanden eine erhöhte Hitzelabilität der G-6-PD von CGD-Leukocyten. Die Erythrocyten-G-6-PD differierte dagegen im Vergleich zu einer Kontrolle nicht. Dieser Defekt der G-6-PD soll sekundär durch eine Veränderung des Verhältnisses zwischen NADPH und $NADP^+$ entstehen. Herabgesetzte $NADP^+$-Konzentrationen können nach Ansicht der Autoren die abgeschwächte Aktivität des HMP-Weges und erhöhte NADPH-Spiegel eine verstärkte Hemmung der Glutathionperoxidase erklären. Anzeichen einer $NADP^+$-Verminderung zeigten sich aber nicht. Als primärer Defekt wird daher von den Autoren eine Veränderung des $NADP^+$/NADPH-Quotienten angenommen, der für die Stabilität des G-6-PD-Moleküls in seinem aktiven Zentrum verantwortlich sein soll.

Cooper u. a. (146) beobachteten einen kompletten Mangel der Leukocyten-G-6-PD, bei dem gleichzeitig die Aktivität einer NADH- bzw. NADPH-Oxidase normal war (s. auch Literaturstelle 42). Die niedrige Wasserstoffperoxidproduktion wird von den Autoren durch den Mangel an G-6-PD und der damit gestörten Aktivität des HMP-Weges erklärt (vgl. Abbildung 7, Seite 161). NADPH wurde in den Patientenleukocyten nicht gebildet. Die Aufnahme von Zymosanpartikeln war verzögert. Der Unterschied zwischen der erniedrigten Aktivität der Erythrocyten-G-6-PD und der fehlenden Aktivität der Leukocyten-G-6-PD konnte nicht erklärt werden.

Leukocyten mit G-6-PD-Mangel unterscheiden sich von den Leukocyten anderer CGD-Patienten durch eine Eigenheit. Methylenblau stimuliert die Aktivität des HMP-Weges der letzteren in normaler Höhe, während beim schweren G-6-PD-Mangel eine Stimulation des HMP-Weges ausbleibt.

Im Gegensatz zu den Leukocyten von CGD-Patienten mit normaler G-6-PD, die normale NADH-, NADPH-, NAD^+- und $NADP^+$-Spiegel besitzen, war der NADH- und NADPH-Spiegel bei einer Patientin mit Enzymmangel vermindert und der NAD^+- und $NADP^+$-Spiegel erhöht (42/dieselbe Patientin wie bei Cooper u. a.: Literaturstelle 146).

Rutenberg u. a. (559) beschrieben eine merkliche Labilität der G-6-PD-Aktivität und eine gleichzeitige Reduzierung der Glutathionperoxidase- und Glutathionreduktaseaktivität. Von Rutenberg u. a. wurde die Abbildung 7 (s. S. 161) in modifizierter Form übernommen, in der die zum Teil noch hypothetischen Vorgänge dargestellt sind.

Oliver u. a. (484) untersuchten die Aggregation von Mikrotubuli an den Leukocyten von CGD-Patienten. Nach Bindung von Concanavalin A waren die neutrophilen Granulocyten (PMN's) unfähig zur Bildung von Superoxidanionen. Die Erhöhung der Glutathiondisulfidkonzentrationen innerhalb der Zellen soll zur Hemmung der Mikrotubuliausbildung beitragen. Möglicherweise dient dabei ein cytoplasmatisches Enzym als Mediator.

Segal und Peters (590) fanden Anhaltspunkte dafür, daß die primäre, mikrobizide Oxidase der neutrophilen Granulocyten eine NADH-Oxidoreduktase in der Plasmamembran ist. Ein Defekt, der ebenfalls an die Plasmamembran gebunden ist, wurde etwas später von Segal u. a. (591) beschrieben. Sie fanden ein Cytochrom b in humanen neutrophilen Granulocyten, das bei CGD-Patienten nicht nachweisbar oder abnormal war. Dieses Cytochrom b könnte eine Komponente des Oxidasesystems sein, das Elektronen vom Substrat auf Sauerstoff transportiert. Danach wäre es möglich, daß das Oxidasesystem bakterizide Stoffe, wie Wasserstoffperoxid, produziert, und daß z. B. die Steigerung der Aktivität des HMP-Weges sekundär durch ins Cytosol gelangende Wasserstoffperoxidmoleküle ausgelöst wird.

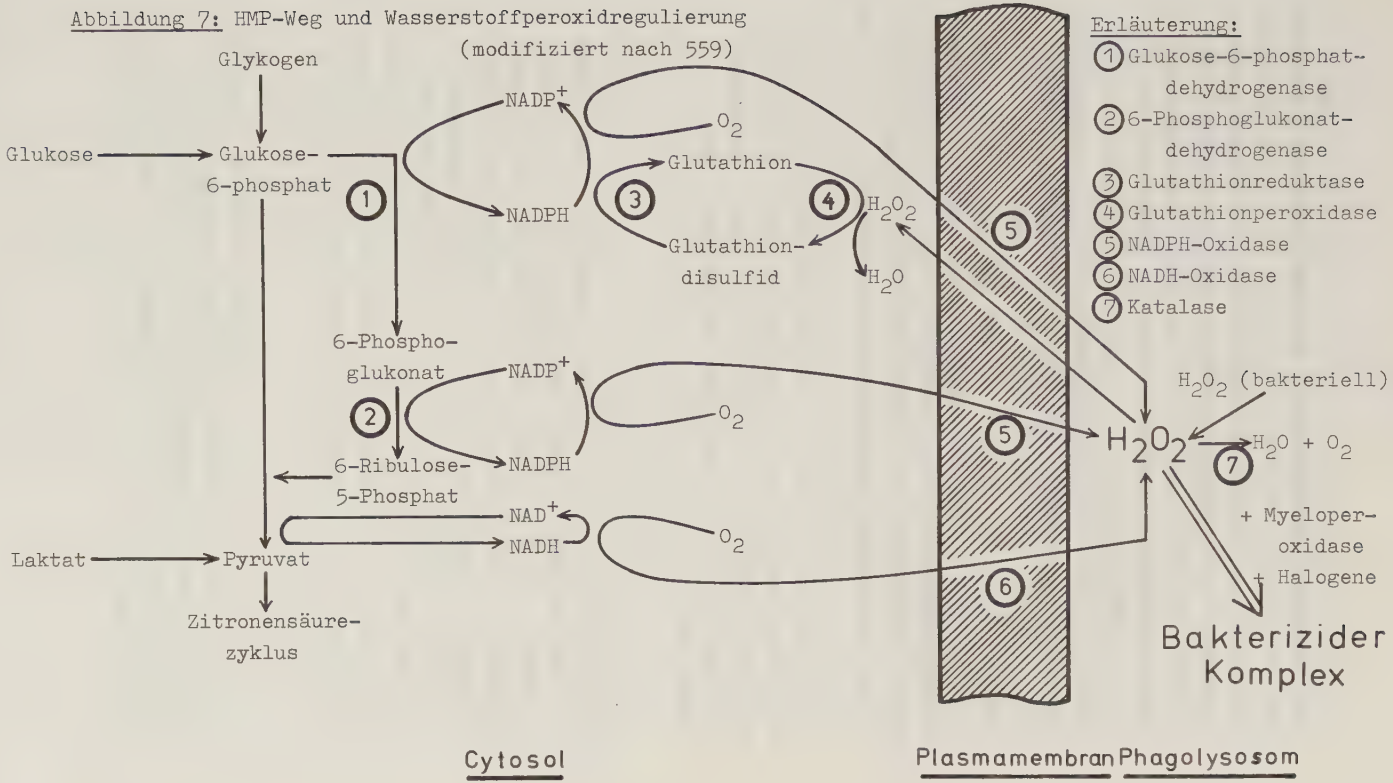
Die Beobachtung des fehlenden Cytochrom b konnte von Borregaard u. a. (90) nicht bestätigt werden. Sie untersuchten die Neutrophilen zweier Patienten mit autosomal rezessiv vererbter CGD und die eines Patienten mit möglicherweise X-chromosomal vererbter CGD. Erneute Untersuchungen von Segal und Jones (588) ergaben, wie im ersten diesbezüglichen Bericht von Segal u. a. (siehe oben), ein fehlendes Cytochrom b der Neutrophilen männlicher CGD-Patienten. Bei einer Patientin glauben die Autoren - im Gegensatz zur ersten Beobachtung - Anzeichen des Cytochrom b gefunden zu haben. Möglicherweise ist das Fehlen des Cytochrom b auf die Patienten mit X-chromosomal vererbter CGD-Form oder auf einen Teil derselben beschränkt (153).

Ein weiterer Hinweis auf einen an die Zellmembran gebundenen Defekt lieferte die Beobachtung, daß den CGD-Leukocyten an ihrer Oberfläche eine Determinante des Kell-Blutgruppensystems, nämlich das K_x fehlt (416). Das für die K_x-Synthese verantwortliche Gen liegt auf dem X-Chromosom. Der Zustand der fehlenden Antigendeterminante wird als McLeod- oder K_o-Phänotyp bezeichnet. Erythrocyten mit dem K_o-Phänotyp besitzen eine akanthocytäre Form und eine verminderte Halbwertzeit.

Es gibt Personen, denen die K_x-Antigenität nur auf den Erythrocyten, nur auf den Leukocyten oder aber auf beiden Zellgruppen fehlt. Alle bisher beobachteten Personen, deren Leukocyten den McLeod-Phänotyp zeigten, besaßen gleichzeitig eine CGD mit X-chromosomaler Vererbung. Die CGD wird in diesen Fällen auch als klassische Form bezeichnet. Meist tragen die Patienten mit klassischer CGD das K_x-Antigen auf ihren Erythrocyten und den McLeod-Phänotyp - also kein K_x - auf ihren Leukocyten. Bisher sind nur 2 Familien bekanntgeworden, in denen männliche Mitglieder einen auf die Erythrocyten beschränkten McLeod-Phänotyp aufwiesen. Diese Personen besaßen keine CGD (415).

Nicht alle CGD-Patienten tragen also den McLeod-Phänotyp (s. z. B. 249: G-6-PD-Mangel und gewöhnlicher Kell-Phänotyp). Weibliche Überträgerinnen der klassischen Form besitzen zwei Leukocytenpopulationen, eine mit und eine ohne K_x-Antigendeterminante.

Abbildung 7: HMP-Weg und Wasserstoffperoxidregulierung (modifiziert nach 559)



Alles in allem gesehen dürfte die Ursache der CGD uneinheitlich sein. Möglicherweise geht eine Störung von einem Defekt in der Membranstruktur aus, der zu der verminderten Wasserstoffperoxidproduktion und zu einer beobachteten, aber nicht unwidersprochen gebliebenen, verzögerten Degranulation führen könnte. Die in den Patientenorganismus eindringenden Bakterien werden dadurch nicht effektiv genug abgewehrt und überleben in den phagocytierenden Zellen, die dabei als Transportmittel dienen. Beim Zugrundegehen der Leukocyten in den Lymphknoten, der Milz, der Leber oder der Lunge werden die Erreger frei und bilden Abzesse, die wiederum zu einer Granulombildung führen. Die fehlende bzw. abgeschwächte Antikörperbildung gegen Pilze beruht möglicherweise auf einen Phagocytose- oder Aufbereitungsdefekt der Makrophagen, so daß die B-Lymphocyten keinen spezifischen Synthesereiz erhalten.

Zur Diagnose dient neben dem klinischen Erscheinungsbild der Bakterienabtötungstest, der für katalasepositive Bakterienarten abgeschwächt ausfällt, sowie der NBT-Reduktionstest (s. S. 276) und ggfs. der Nachweis des Glukose-6-Phosphatdehydrogenasemangels der Leukocyten.

Voraussetzung für die Therapie ist eine genaue mikrobiologische Erreger- und Resistenzbestimmung. Die prophylaktische Gabe von Antibiotika, die die Häufigkeit von Staphylokokkeninfektionen berücksichtigen sollte, bewirkt eine Verlängerung der infektionsfreien Intervalle. Da sich die Bakterien intrazellulär aufhalten, sind membrangängige Antibiotika indiziert. Kobayashi u. a. (355) berichteten über die erfolgreiche Verwendung von Co-Trimoxazol (Sulfamethoxazol und Trimethoprim im Verhältnis 5 : 1) in einer Dosierung von 40 mg (33,3 mg : 6,7 mg) pro Kilogramm Körpergewicht.

Bei Pilzbefall kann die Gabe von Hyperimmunseren hilfreich sein. Eine Transferfaktorgabe zeigte keinen Erfolg; der betroffene Patient verstarb mit einer disseminierten Aspergillose (250). Abzesse sind frühzeitig zu eröffnen und zu drainieren.

Eine Knochenmarkstransplantation ist bisher die einzige erfolgversprechende Therapieform (89). Wiederholte Bluttransfusionen können wegen der K_x-Antigendeterminante zu anaphylaktischen Reaktionen führen. Evtl. sind Leukocytentransfusionen oder Granulocytentransfusionen in lebensbedrohlichen Situationen indiziert (s. auch Literaturstelle 128). Erste positive Berichte wurden nach der dramatischen Besserung einer Aspergilluspneumonie durch zweimalige Granulocytenzufuhr veröffentlicht (s. auch Literaturstelle 511). Andererseits können auch hier wegen der K_x-Determinante Transfusionszwischenfälle auftreten.

Eine genaue Diagnose ist pränatal nicht möglich. Bei der X-chromosomal rezessiv vererbten Form ist eine Bestimmung des Karyotyps der Amnionzellen sinnvoll, da dann ein Risiko von 50 % für männliche und 0 % für weibliche Feten abgeschätzt werden kann.

4.3.3 Die lipochrome Histiocytose

Bei der lipochromen Histiocytose handelt es sich um eine 1962 von Ford u. a. (202) erstmals beschriebene, sehr seltene und familiäre Erkrankung, die durch die namengebenden, lipochromen Pigmentierungen der vermehrt vorkommenden Histiocyten gekennzeichnet ist. Außerdem kommen eine Hypergammaglobulinämie, Lungeninfiltrate und eine erhöhte Infektneigung vor. Ford u. a. beobachteten daneben eine Splenomegalie und bei zwei der drei beschriebenen, weiblichen Geschwister eine rheumatoide Arthritis.

Die Untersuchung der immunologischen Aspekte durch Rodey u. a. (547) ergab beim Staphylokokkenabtötungstest eine nach 90 bzw. 180 Minuten um eine bis zwei Zehnerpotenzen erhöhte Anzahl der intrazellulär in den Neutrophilen oder Monocyten überlebenden Bakterien. Nach der Ingestion unterblieb die übliche Aktivitätssteigerung des Hexosemonophosphatweges. Die T-Lymphocyten ließen sich durch PHA nur gering stimulieren. Dagegen zeigte sich bei der Prüfung der zellgebundenen Immunität mit Dinitrofluorbenzol (DNFB) eine erfolgreiche Sensibilisierung. Der NBT-Test fiel stark abgeschwächt aus. Ford u. a. (202) beobachteten eine verminderte Antikörperproduktion auf mehrmalige Injektionen von Thyphus- und Parathyphusimpfstoffen.

Die gelblichbraunen bzw. goldfarbenen, lipochromen Pigmente präsentierten sich in zahlreichen, mächtigen Histiocyten als große, intrazelluläre und unlösliche Anhäufungen von heterogenem, membrangebundenem und granulärem Material. Clawson u. a. (131) untersuchten die Ultrastruktur der Histiocyten. Zahlreiche Histiocyten enthielten keine Pigmente. Die meisten der granulären Partikel besaßen einen Durchmesser von wenigen Zehntel Mikrometer. Im überwiegenden Teil der Histiocyten mit und ohne Pigmenteinlagerungen fanden sich ungewöhnliche Granula, die für die Langerhans'schen Zellen der Epidermis charakteristisch sind. Die Aufgabe der Langerhans'schen Zellen ist nicht ganz geklärt; wahrscheinlich stellen sie ein intraepidermales, phagocytierendes

System dar. Bis auf die Pigmenteinlagerungen unterschieden sich die Lymphknoten der Patienten nicht von denen gesunder Personen.

Die meisten der beschriebenen Veränderungen sind identisch mit denen der progressiv septischen Granulomatose (CGD). Zwar sind von der CGD vorwiegend Jungen betroffen, es gibt aber auch Berichte über leichter verlaufende und nicht bereits in den ersten Lebensjahren auftretende Erkrankungsfälle bei Mädchen. Wahrscheinlich ist in beiden Fällen der Erbgang autosomal rezessiv. Die CGD unterscheidet sich durch die granulomatösen Reaktionen, die bei der lipochromen Histiocytose fehlen, und durch die rheumatoide Arthritis, die nicht zum Krankheitsbild der CGD gehört. Good (247) zählt die lipochrome Histiocytose zu den progressiv septischen Granulomatosen. Das Job- bzw. Hiob-Syndrom läßt sich durch die fehlende lipochrome Histiocytose abgrenzen.

Corbeel u. a. (148) beschrieben drei Geschwister, deren Symptome zwischen denen der lipochromen Histiocytose und der CGD lagen. Auffällig waren eine Wachstumsretardierung, rezidivierende Infektionen, eine Hepatosplenomegalie, eine Hyperimmunglobulinämie, eine abgeschwächte Reduktion im NBT-Test, eine reduzierte Abtötungsrate für Staphylokokken und Candidapilze, ein ausbleibender Anstieg des Sauerstoffverbrauchs und eine fehlende Wasserstoffperoxidproduktion während der Phagocytose. Die Abtötungsrate für Milchsäurebakterien war dagegen normal. Pigmentierte Histiocyten waren in geringer Zahl im Intestinum, den Lymphknoten und der Leber, nicht aber im Knochenmark auffindbar. Histiocytäre Infiltrationen fehlten ganz. Daneben waren die Patienten teils an einem Morbus Crohn, teils an einer Arthritis und teils an einer Colitis erkrankt. Für einen Enzymmangel oder eine Störung der zellulären oder humoralen Immunität fand sich mit Ausnahme der Hyperimmunglobulinämie kein Anhaltspunkt. Chronische Lymphadenopathien - wie bei der CGD - fehlten; Pneumonien zeigte nur einer der Patienten, und typische Granulome der CGD wurden ebenfalls nur bei einem Patienten, und zwar in geringer Anzahl, entdeckt. Die Chemotaxis, Opsonisierung und Ingestion war ungestört.

Für die Differentialdiagnose muß eine mikroskopische Untersuchung der Histiocyten und eine Überprüfung bezüglich der anderen Symptome vorgenommen werden. Am einfachsten dürften die Histiocyten durch Lymphknotenpunktionen oder -exstirpationen zu gewinnen sein. Die mikroskopischen Untersuchungen der Kupffer'schen Sternzellen nach Leber- oder der Knochenmarkshistiocyten nach Knochenmarkspunktionen ermöglichen ebenfalls die Sicherung der Diagnose. Auch Sputumproben können Histiocyten mit lipochromen Einlagerungen enthalten.

Eine spezifische Therapie ist ebenso wie die Ätiologie dieser Erkrankung unbekannt. Möglich wäre ein vergleichbarer Phagocytosedefekt wie bei der progressiv septischen Granulomatose; durch einen zusätzlichen Defekt - evtl. im T-Zellsystem - könnte die normalerweise stattfindende Granulombildung ausbleiben. Das lipochrome Pigment kann als Äquivalent für einen Defekt in der Verarbeitung oder für einen vermehrten Anfall von Phagocytosematerial angesehen werden.

4.3.4 Myeloperoxidasemangel

Die im Knochenmark reifenden sowie die im peripheren Blut befindlichen, neutrophilen Granulocyten enthalten - außer im Myeloblastenstadium - das in den azurophilen Granula nachweisbare Enzym (Myelo-)Peroxidase (MPO). Nach der Ingestion eines Fremdkörpers gelangt die MPO durch die Verschmelzung der Granula mit dem Phagosom zu dem aufzulösenden Partikel. Mit Hilfe von MPO, H_2O_2 - das über Superoxidanionen ($O_2^{-\cdot}$) entsteht - und Halogenen, von denen Jodionen am effektivsten wirken (352), entfaltet der Granulocyt über eine Peroxidation der bakteriellen Membranlipide seine Bakterizidie. Da Wasserstoffperoxid die Granulocyten selbst schädigen könnte, werden die Zellen durch Enzymsysteme (z. B. durch Katalase) geschützt. Monocyten enthalten die gleiche Peroxidase, während eosinophile Granulocyten eine strukturell andersartige Peroxidase haben (561).

Das durch die MPO vermittelte, antimikrobielle System wirkt bei einem pH-Optimum von 4,5 - 5,0 gegen Bakterien, Pilze, Viren und Mykoplasmen. Der Effekt der Jodionen beruht evtl. auf einer direkten Halogenierung der Fremdeiweiße.

Die beobachteten, wahrscheinlich autosomal rezessiv vererbten MPO-Mangelzustände führten nur in einem Fall durch eine disseminierte Candidiasis zu einer klinischen Symptomatik (387). Andere Personen mit MPO-Mangel waren klinisch unauffällig (666). Ansonsten zeigte der Patient mit der Candidiasis, wie die anderen Personen mit MPO-Mangel, keine ungewöhnliche Infektionsneigung.

Ein Nachweis des Enzyms in den neutrophilen Granulocyten oder den Monocyten beim homozygoten MPO-Mangel gelang weder durch Anfärbung noch durch Immundiffusion, Immunelektrophorese oder Immunfluoreszenz (561). Nur im Knochenmark war ein kleiner Teil der Promyelocyten schwach anfärbbar. Eine Begründung dafür gibt es nicht (387/666). Die Eosinophilen zeigten dagegen eine normale Reak-

tion. Granulocyten heterozygoter Merkmalsträger haben einen verminderten MPO-Gehalt (lt. Literaturstelle 387: etwa 1/3 des Normwertes; 22 - 38 %).

Es gibt Hinweise dafür, daß bei einem Ausfall der MPO die Aktivität des nicht MPO-abhängigen, antimikrobiellen Systems kompensatorisch ansteigt und sich daher keine oder nur selten klinische Symptome manifestieren. Klebanoff und Hamon (352) stellten den Stoffwechselweg des Wasserstoffperoxids bei normalen Leukocyten dem bei Leukocyten mit MPO-Mangel wie folgt gegenüber:

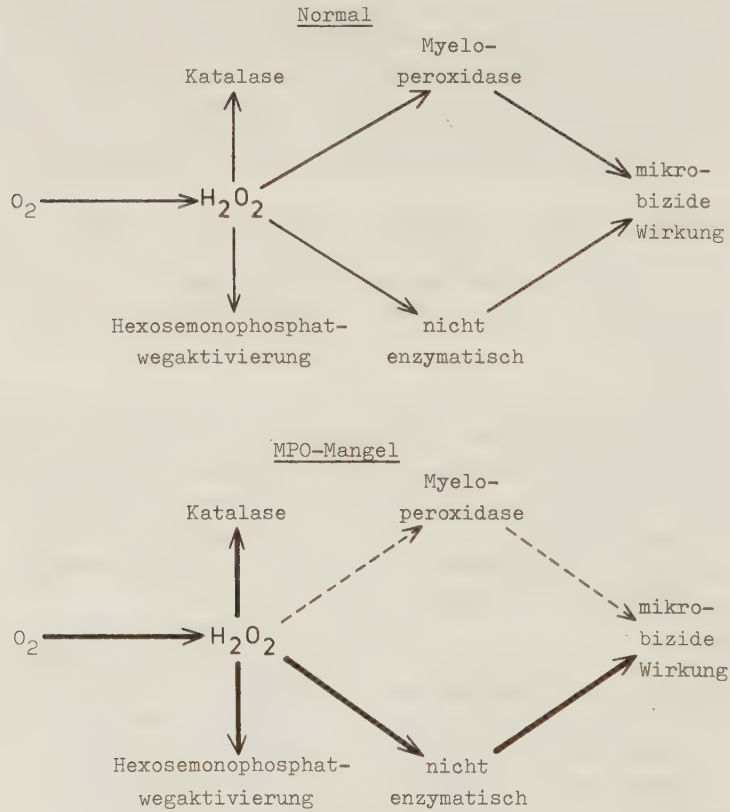


Abbildung 8: Stoffwechselweg des H_2O_2

——→ = normal ----→ = abgeschwächt ——→ = verstärkt

Untersuchungen bezüglich der zellgebundenen Immunität bei dem Candidiasispatienten fielen normal aus (387). Seine Lymphocytenzahl und -transformationsrate sowie die Morphologie der Granulocyten waren unauffällig. Die gemessene Peroxidaseaktivität von weniger als 5 % in Leukocytenhomogenaten wird auf die Enzyme der anwesenden Eosinophilen (3 - 6 %) zurückgeführt. Im übrigen zeigte sich auch die Migration und die Ingestion der Patientenleukocyten sowie ihre Vakuolenbildung ohne Besonderheiten. Dagegen war die Abtötung von Pilzen (Candida albicans) stark abgeschwächt (0,1 $\pm$ 0,2 % nach 1 Stunde anstatt 30,5 $\pm$ 7,3 % in der Kontrolle). Bakterien (Serratia marcescens, Staphylokokkus aureus) wurden verzögert abgetötet.

4.3.5 Chediak-Higashi-Syndrom

Beguez-Cesar (+) beschrieb 1943 als Erster die für dieses Syndrom pathognomonischen Granulationen der Leukocyten. Unabhängig davon folgten weitere Beschreibungen 1948 von Steinbrinck (626), 1952 von Chediak (++) und 1954 von Higashi (275). Nach den beiden letztgenannten Autoren wird das Erscheinungsbild, vor allem in der angelsächsischen Literatur, als Chediak-Higashi-Syndrom (CHS) bezeichnet.

Das seltene, autosomal rezessiv vererbte CHS ist charakterisiert durch einen partiellen oculocutanen Albinismus, eine Neutropenie, häufige, pyogene Infektionen, intermittierende Fieberschübe und stark vergrößerte Granula in allen granulaenthaltenden Zellen. Oft entwickelt sich im Krankheitsverlauf eine lymphomähnliche Phase mit lymphoiden und histiocytären Infiltraten, Pancytopenie, Lymphadenopathie und Hepatosplenomegalie. Der Tod der Patienten tritt in der Regel im ersten Lebensjahrzehnt ein. Die bis 1972 bekanntgewordenen 59 Fälle wurden aus Europa, Asien sowie Nord- und Südamerika berichtet. Keiner der betroffenen Patienten war ein Farbiger (84/Übersichtsarbeit). Ein ähnliches Krankheitsbild kann übrigens auch innerhalb einiger Tierspezies beobachtet werden (Mäuse, Rinder, Nerze, Mörderwale).

Die Pigmentarmut manifestiert sich meist gleichzeitig an der Haut, den Haaren und den Augen; seltener nur in zwei oder in einem System und noch seltener gar nicht. Dabei

---

(+) Beguez-Cesar, A.
Neutropenia cronica maligna familiar con granulaciones atipicas de los leucocitos
Boletin de la Sociedad Cubana de Pediatrica 15 (1943); S. 900 - 922

(++) Chediak, M. M.
Nouvelle anomalie leucocytaire de caractére constitutionnel et familial
Revue d'Hématologie 7 (1952); S. 362 - 367

varriert die mit einer silbergrauglänzenden Schattierung versehene Haarfarbe von blond bis dunkelbraun. Der Albinismus der Augen ist ebenfalls unterschiedlich ausgeprägt. Er kann sich durch einen verstärkten Rotreflex, eine Lichtscheu oder einen horizontalen Nystagmus mit rotatorischer Komponente bemerkbar machen.

Von den häufigen Infektionen werden bevorzugt die Haut, die Lunge, die Ohren und der obere Respirationstrakt betroffen. Als Erreger können dabei vor allem grampositive Bakterien, wie Staphylokokkus aureus, isoliert werden. Eine besondere Anfälligkeit für Virusinfektionen wurde nicht beobachtet; Impfungen mit lebenden Viren verliefen komplikationslos (z. B. Pocken- oder Polioimpfungen).

Die stark vergrößerten Granulationen in den neutrophilen Granulocyten sind nach Rozenszajn u. a. (557) das Produkt einer Fusion von primären und sekundären Lysosomen (Granula; s. u.). In ihnen sind die Aktivitäten von saurer Phosphatase und von Peroxidase nachweisbar. Allerdings finden sich die lysosomalen Enzyme nicht in der üblichen Verteilung und nicht mit der normalen Aktivität. Während bis zu 10 Granula mit einem Durchmesser von 1 bis 3 Mikrometer (normal: 0,5 - 0,8 Mikrometer) bei praktisch allen Neutrophilen der Patienten nachweisbar sind, kommen diese Granula in den anderen Zellen seltener und weniger zahlreich vor. Dafür sind sie aber manchmal noch größer ausgeprägt. Higashi (275) beschrieb Myeloblasten mit einem Granuladurchmesser von 5 bis 10 Mikrometer. Normalerweise werden die zuerst auftretenden Granula, nämlich die primären oder azurophilen, erst im Promyelocytenstadium sichtbar.

Die atypischen Granula sind in vielen Zellarten gefunden worden, so z. B. in Zellen der Nebennierenrinde, der Magenschleimhaut, des Pankreas, des Kapillarendothels, der Schilddrüse und in Fibroblasten. Valenzuela u. a. (668) beschrieben den Nachweis von 6 bis 10 Mikrometer großen, lysosomenähnlichen Granula in den Nierenepithelzellen des Urinsedimentes eines CHS-Patienten. Auch in Nervenzellen traten diese Riesengranula auf (84).

Ein hervorstechendes Symptom der CHS-Patienten ist Fieber. Nicht immer ist die Ursache dafür auffindbar. Manchmal ist dann die lymphomatöse Phase erreicht, die etwa bei der Hälfte der Patienten beschrieben wurde. Die Dignität ist umstritten; von manchen Autoren wird diese Phase als ein maligner, lymphoretikulärer Prozeß gewertet. Die Organstruktur bleibt aber im allgemeinen erhalten. Im Verlauf des Prozesses können Spleno- und Hepatomegalien, Lymphadenopathien, Neutropenien mit und ohne gleichzeitige Infektionen, Anämien und Thrombocytopenien auftreten. Die diffusen lymphocytären bzw. histiocytären Infiltrate wurden außer in der Milz, der Leber, den Lymphknoten und dem Knochenmark auch im Magen, der Lunge und den Nebennieren gefunden (668). Sie zeigten eine Nukleophagocytose oder eine Erythrophagocytose. Die Infiltrate können zu Nervendegenerationen und damit zu neurologischen Ausfallserscheinungen führen (84). Für die Anämie und die Thrombocytopenie ist wahrscheinlich zum überwiegenden Teil der Hypersplenismus verantwortlich.

Untersuchungen der immunologischen Eigenschaften der CHS-Leukocyten führten zu teilweise widersprüchlichen Ergebnissen. Inzwischen ist aber relativ sicher, daß die Reaktion der Granulocyten auf chemotaktische Reize - untersucht nach der Rebuck-Hautfenstertechnik oder in der Boyden-Kammer - vermindert ist (40 % des Normalen; (130)). Die Fähigkeit, chemotaktische Faktoren zu bilden, ist dagegen normal ausgeprägt. Heterozygote Merkmalsträger zeigen keine Reduzierung der chemotaktischen Funktionen. Beim Test mit der Rebuck-Hautfenstertechnik ist die Kinetik der Zelleinwanderung stark herabgesetzt. Nach Clark und Kimball (130) waren nach 1 Stunde nur 1,0 % der normalerweise eingewanderten Zellen zu sehen, nach 2 Stunden waren es 16,3 %, nach 3 Stunden 39,3 % und nach 4 Stunden erst 55,3 %. Der chemotaktische Defekt wird auf die Riesengranula zurückgeführt, die durch ihre Rigidität die Zellen daran hindern, vom Blutstrom durch das Gewebe zum Ort der Entzündung bzw. durch die Poren des Mikrofilters in der Boyden-Kammer zu gelangen.

Der gleiche Grund, die verminderte Deformibilität, soll auch zur häufig beobachteten Neutropenie beitragen. Diese ist nur im peripheren Blut sichtbar, im Knochenmark ist die Anzahl der Vorstufen normal. Beim Verlassen des Knochenmarks sollen dann die Riesengranula die Diapedese der Neutrophilen hemmen. Für diese Hypothese würde auch der erhöhte Gehalt des Knochenmarks an Mukopeptidglukohydrolase (Muraminidase) sprechen, die beim Abbau der überalterten Granulocyten freigesetzt werden könnte.

Die Ingestionsrate der CHS-Leukocyten ist unauffällig. Dagegen findet die Degranulierung der Neutrophilen nur verzögert statt. Ein Defekt in der Bakterizidie ist nur innerhalb der ersten 20 Minuten nach der Ingestion beobachtet worden, während danach die bakterizide Aktivität der CHS-Neutrophilen parallel zu der normaler Neutrophiler verläuft. Die verspätet eintretende Normalisierung könnte mit einem ungestört funktionierenden Myeloperoxidase-Wasserstoffperoxid-Halogen-System zusammenhängen (441). Am deutlichsten ausgeprägt ist der intrazelluläre Abtötungsdefekt bei grampositiven Kokken, wie Staphylo-, Strepto- oder Pneumokokken.

Die Immunglobulinkonzentrationen der Patienten sind oft vermindert. Diese Hypogammaglobulinämien und die Neutropenien dürften an der Entstehung der zahlreichen Infektionen mitbeteiligt sein.

Das Verhalten der Leukocyten bei der Degranulierung wurde in verschiedenen Einzelheiten untersucht. Der Defekt liegt auf dem Wege von dem Stimulus zur Phagolysosombildung über das Aufeinanderzubewegen von phagocytiertem Material (Phagosom) und Granula (Lysosom), dem Verschmelzen zum Phagolysosom und dem Freisetzen der lysosomalen Enzyme in die neu gebildete Vakuole. Zabucchi u. a. (723) konnten die Ca^{++}-Unabhängigkeit des Defektes nachweisen.

Erhöhte Spiegel von zyklischem 3,5-Guanosinmonophosphat (cGMP) schwächen die Störung der Leukocytenfunktion ab. Oliver (483) erreichte dies durch in-vitro-Zusatz von cGMP oder durch Applikation cholinergischer Agonisten (z. B. Carbachol), die den intrazellulären cGMP-Spiegel erhöhen.

Nachfolgend konnte elektronenmikroskopisch eine Vermehrung der Mikrotubuli beobachtet werden. Nach Auffassung des Autors (483) liegt die Ursache des Defekts nicht in einem Mangel oder einer strukturellen Veränderung der Tubulinuntereinheiten begründet, sondern eher in einem fehlenden Signal zur Induktion der Mikrotubuliausbildung. Den Untersuchungsergebnissen zufolge ist das cGMP an der Entstehung des Signals beteiligt.

L. A. Boxer u. a. (98) sehen ebenso wie Oliver (483) die Ursache für die abgeschwächte bakterizide Aktivität der CHS-Leukocyten in einer abnormalen Aggregation (assembly) der Mikrotubuli aus Tubulin. Versuche mit der oralen Gabe von täglich 200 mg Ascorbinsäure (Vitamin C) veränderten den Gehalt an zyklischem GMP zwar nicht, senkten aber den Gehalt an zyklischem 3,5-Adenosinmonophosphat (cAMP) auf einen Bruchteil ab (32/98). Der cAMP-Spiegel ist üblicherweise bei CHS-Patienten vervielfacht. Die Chemotaxis, die Bakterizidie und die Degranulierungsrate wurden durch die Vitamin-C-Gabe bis auf das Zehnfache verstärkt und erreichten normale Werte. Bei gesunden Personen verändert sich die bakterizide Kapazität der Leukocyten durch eine Vitamin-C-Gabe nicht.

Eine Inkubation menschlicher Leukocyten mit Ascorbinsäure steigerte die Chemotaxis der Zellen auch in-vitro (154). Im Elektronenmikroskop zeigte sich nach Ascorbinsäurezugabe ein vermehrtes Auftreten von Mikrotubuli. Die Normalisierungen in den mikrotubuliabhängigen Funktionen der Chemotaxis und der Degranulierung können allem Anschein nach nicht durch die Konzentrationsveränderungen der intrazellulären, zyklischen Nukleotide (cGMP, cAMP) erklärt werden. Im allgemeinen wird dem cAMP eine hemmende und dem cGMP eine fördernde Wirkung auf diese Vorgänge zugeschrieben. Der genaue Wirkungsmechanismus der Ascorbinsäure blieb bisher unbekannt (s. auch Literaturstelle 97). Es können die funktionellen Normabweichungen korrigiert werden, nicht aber die morphologischen. So bleiben die Riesengranula trotz Vitamin-C-Gabe weiterhin nachweisbar.

White (704) glaubt nicht an eine Ausbildungsstörung der Mikrotubuli, da er weder eine verminderte Anzahl noch eine reduzierte Fähigkeit zur Ausbildung dieser Mikrotubuli bei den elektronenmikroskopischen Untersuchungen von Thrombocyten eines CHS-Patienten fand. Möglich wäre allerdings, daß die Thrombocyten von dieser Störung ausgenommen oder nur minimal betroffen sind, da sie sehr viel weniger und auch seltener als die Neutrophilen Riesengranula enthalten.

G. J. Boxer u. a. (93) halten den intrazellulären Gehalt an zyklischem AMP nicht allein für die gestörte Thrombocytenfunktion der CHS-Patienten verantwortlich, da bei ihren Versuchen nach Ascorbinsäuregabe und Senkung des zyklischen AMP's auf Normwerte keine Normalisierung der Thrombocytenfunktion eintrat.

Neben der vorher bereits aufgeführten Verminderung der Myeloperoxidase- und Glukuronidasespiegel in den azurophilen Riesengranula der Neutrophilen fanden Vassalli u. a. (671) eine sehr stark verminderte bzw. nicht nachweisbare Leukocytenelastase. Die Konzentration des Enzyms korrelierte mit dem Schweregrad des Krankheitsbildes und den morphologischen Veränderungen der betroffenen Neutrophilen. Da manche Keime, wie Staphylokokkus aureus, elastaseempfindliche Verbindungen enthalten, könnte der Elastasemangel für die reduzierte Bakterizidie bedeutungsvoll sein. Sicherlich spielen aber auch weitere Faktoren eine Rolle.

Rausch u. a. (535) konnten in den anomalen Granula der neutrophilen Granulocyten und der Monocyten Enzyme der azurophilen, primären Granula (Myeloperoxidase) und der spezifischen, sekundären Granula (Laktoferrin) nachweisen. Einige wenige und normalgeformte, spezifische Granula, die von den Myelocyten gebildet werden, waren auffindbar; normale, von Promyelocyten geformte, azurophile Granula fehlten dagegen. Die Untersucher ziehen daraus den Schluß, daß die für das CHS typischen Riesengranula während der Granulocyten- und Monocytenreifung durch Aggregation und Fusion von normal ausgeprägten, azurophilen und spezifischen Granula entstehen.

Zur Behandlung der lymphomähnlichen Phase ist nach Blume und Wolff (84) eine kombinierte Vincristin- und Prednisongabe erfolgversprechend. Außerdem sind Antibiotika bei eingetretenen Infektionen angebracht. Eine alleinige Gammaglobulingabe ist ineffektiv.

Bei 56 Fällen trat der Tod von 37 Patienten im Mittel im 5. Lebensjahr ein. Nur 13 Patienten erreichten die 2. Lebensdekade. Zwei zum Zeitpunkt der Veröffentlichung (im Jahr 1972) lebende Patienten waren 21 bzw. 25 Jahre alt (84). Als Todesursache stehen Infektionen an erster Stelle; wesentlich seltener folgen Hämorrhagien.

4.3.6 Syndrome mit Hyperimmunglobulinämie E

Die Hyper-IgE-Syndrome werden fast immer von einer abgeschwächten chemotaktischen Aktivität der neutrophilen Granulocyten (PMN's) begleitet. In der Regel spricht man von einem Hyper-IgE-Syndrom, wenn die IgE-Serumkonzentration 1.000 IU/ml übersteigt. Die altersabhängigen Normspiegel des Serum-IgE sind aus der Tabelle 3 (s. S. 14) oder dem Artikel von Haupt u. a. (266) ersichtlich und bleiben immer unter 110 IU/ml (+). Nach den Begleiterscheinungen kann man die Hyper-IgE-Syndrome wie folgt unterteilen:

Job- bzw. Hiobsyndrom

Davis u. a. (156) beschrieben 1966 erstmals dieses Syndrom, das seinen Namen nach einer im Alten Testament berichteten Begebenheit erhalten hat (++). Gekennzeichnet ist das Job-Syndrom (Hiob = engl. Job) durch rezidivierende, sogenannte kalte Staphylokokkenabzesse, eine Hyperimmunglobulinämie E (+++) und eine abgeschwächte chemotaktische Beweglichkeit der Leukocyten.

Die in den ersten Lebensmonaten auftretenden Infektionen befallen vor allem die Haut und die Atemwege. Auffällig sind dabei die an der ganzen Körperoberfläche häufigen Hautfurunkel, bei denen in der Regel die üblichen Entzündungszeichen fehlen. So ist die Haut über den Furunkeln nur leicht gespannt und wenig gerötet, und sie fühlt sich meist nicht wärmer an als die umgebenden Hautareale. Lymphadenopathien, Hepatosplenomegalien, Fieber oder Schmerzen sind die Ausnahme. Die Kinder zeigen oft ein verlangsamtes Wachstum, eine helle Haut, rote oder rotglänzende Haare, verdickte Nägel und ein seit der frühen Kindheit persistierendes Ekzem.

(+) Die IgE-Antikörperkonzentrationen werden in mg/100 ml oder in IU/ml angegeben. 1 IU/ml ≙ 2,17 bzw. 2,25 bzw. 2,42 ng/ml (vgl. Literaturstelle 54).

(++) Hiob II, 7: "Und der Satan ... schlug Hiob mit bösen Geschwüren von der Fußsohle bis zu seinem Scheitel ..."

(+++) Davis u. a. (156) bzw. Bannatyne u. a. (48) geben die IgE-Konzentrationen ihrer Patienten nicht an.

Bannatyne u. a. (48) sahen bei einer Patientin eine Hepatosplenomegalie, eine Leukocytose und eine Hyperimmunglobulinämie (IgG: 2.600 mg/100 ml). Granulome oder pigmentierte Histiocyten fanden sie nicht, dafür aber eine im Gegensatz zur normalen Streptokokkenabtötung fehlende Abtötungsfähigkeit für Staphylokokkus pyogenes, Klebsiella aerogenes und Enterobakter aerogenes. Der NBT-Reduktionstest fiel stark abgeschwächt aus. Die Beschreiber zogen aus ihren Beobachtungen den Schluß, daß das Job-Syndrom eine Variante der progressiv septischen Granulomatose (CGD) sei.

Pabst u. a. (500) beobachteten erhöhte Serum-IgE-Spiegel (genaue IgE-Werte fehlen), eine defekte Chemotaxis der neutrophilen Granulocyten, eine vergleichsweise auffällige Verminderung von neutrophilen Granulocyten in den Staphylokokkenabzessen und eine leichte Eosinophileninfiltration des umgebenden Gewebes.

Hill u. a. (276) stellten bei Patientinnen mit Job-Syndrom eine normale ungerichtete Beweglichkeit und Phagocytose (Ingestion) sowie im Gegensatz zu Bannatyne u. a. (48; siehe oben) eine normale bakterizide Aktivität der Neutrophilen fest. Die gestörte Chemotaxis normalisierte sich nicht nach Waschen der Patientenleukocyten und Einbringen in Kontrollserum. Eine komplette Restaurierung der chemotaktischen Aktivität trat dagegen ein, wenn die Patientenleukocyten vor dem Test für 12 Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt wurden.

Defekte Chemotaxis und gleichzeitige Ichthyosis

Miller u. a. (445) beobachteten drei Kinder, die eine kongenitale Ichthyosis besaßen und später hartnäckige Hautinfektionen mit Trichophyton rubrum, Infektionen des oberen Respirationstraktes und Mittelohrentzündungen entwickelten. Eine Neutropenie oder Störungen der Opsonisierung, Ingestion oder Bakterienabtötung konnten ausgeschlossen werden. Alle Kinder zeigten ein vermindertes Größenwachstum (unter der 3. bzw. zwischen der 3. und 10. Percentile). Der Rebuck-Hautfenstertest fiel normal aus. Trotzdem ergab

sich bei normaler Generation chemotaktischer Faktoren eine reduzierte chemotaktische Aktivität in der Boyden-Kammer. Die Spontanmigration war unauffällig. Angaben über den IgE-Spiegel in den Patientenseren fehlen.

Später wurde von Pincus u. a. (519) ein ähnlicher Fall geschildert, der neben einer hyperkeratotischen Haut eine Hyperimmunglobulinämie E aufwies (IgE: 3.500 - 6.980 IU/ml). Der IgG-Serumspiegel war ebenfalls erhöht (2.675 mg/100 ml) und die sekundäre Antikörperantwort abnormal. Auch hier zeigte sich ein zellgebundener Defekt der Chemotaxis.

Hyperimmunglobulinämie E und Dermatitis

Buckley u. a. (111) beschrieben zwei Patienten mit rezidivierenden Haut-, Lungen- und Gelenkabzessen, anderen Infektionen des oberen und unteren Respirationstraktes, Größenretardierung, chronischer Dermatitis, Hyperimmunglobulinämie E (6.950 bzw. 30.800 ng/ml), Eosinophilie (9 % bzw. 19 %) und abgeschwächter zellulärer Immunität und Antikörperbildung. Die T-zellabhängigen Teile des lymphatischen Gewebes wurden bei einer Autopsie nur reduziert vorgefunden. Allergische Erscheinungen konnten nicht beobachtet werden. Constantopoulos u. a. (138) veröffentlichten eine ähnliche Fallbeschreibung mit zellgebundenem Defekt der Chemotaxis und ansonsten normaler Leukocytenfunktion.

Hyperimmunglobulinämie E mit Ekzemen

Hill und Quie (277/278) zum Beispiel beobachteten Kinder mit Hyperimmunglobulinämie E (IgE: 2.500 - 10.000 IU/ml), Staphylokokkenabzessen und Ekzemen. Die Chemotaxis der neutrophilen Granulocyten war im Gegensatz zu der ungerichteten Beweglichkeit, der Ingestion und der Bakterienabtötungsfähigkeit defekt. Ähnliches berichteten Blum u. a. (83).

Pathogenese

Zur Pathogenese besteht die Hypothese, daß die vermehrten Immunglobuline der Klasse E über eine Histaminfreisetzung indirekt auf die chemotaktische Aktivität der neutrophilen Granulocyten einwirken. In-vitro-Untersuchungen zeigten eine Hemmung der Chemotaxis durch Histamin (277). Möglicher-

weise entsteht die Hemmung durch einen intrazellulären Anstieg des zyklischen AMP (cAMP). Ein Absinken der cAMP-Konzentrationen könnte die von Hill u. a. (276) beobachtete Normalisierung der chemotaktischen Aktivität nach einer 12-stündigen Lagerung erklären (siehe oben). Strukturell veränderte Zellen würden dieses Phänomen nicht zeigen. Andererseits kann die Chemotaxis nicht allein vom IgE-Spiegel abhängig sein, da z. B. der Vater eines Patienten trotz einer IgE-Konzentration von 40.030 IU/ml eine intakte chemotaktische Aktivität seiner Leukocyten aufwies (83).

Die hohen IgE-Spiegel könnten durch eine fehlende oder abgeschwächte Suppressorfunktion der T-Lymphocyten entstehen. Bei einigen Erscheinungsbildern ist ein T-Zelldefekt gesichert (Hyper-IgE und Dermatitis). Durch die Produktion eines für eosinophile Zellen spezifischen chemotaktischen Faktors (eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis = ECF-A) nach der Reaktion zwischen Antigen und zellgebundenem IgE könnte die eosinophile Infiltration der Gewebe erklärt werden. Des weiteren könnten damit die im Blut beobachteten Eosinophilien begründet werden, da es nach dem eben genannten Vorgang zur überschießenden Freisetzung von Eosinophilen aus dem Knochenmarksspeicher kommt.

Schopfer und Baerlocher (577) erklären die bei einem Patienten aufgetretene Hyperimmunglobulinämie E mit einer antigeninduzierten Bildung von Antistaphylokokkenantikörpern der Klasse IgE.

Als Folge der defekten Chemotaxis setzt der Abwehrmechanismus gegen bakterielle Erreger, und damit an der Haut besonders gegen die häufigen Staphylokokken, verspätet und abgeschwächt ein.

Therapie

Grundsätzlich ist die Therapie ähnlich der bei der progressiv septischen Granulomatose, wobei allerdings gesagt werden muß, daß die Antibiotika häufig keine effektive Wirkung erzielen.

Kesarwala u. a. (343) berichteten über Therapieversuche mit Transferfaktor bei 2 Patienten, die unter anderem eine abgeschwächte T-Zellimmunität besaßen. Eine Besserung der klinischen Symptome konnte ohne auftretende Nebenwirkungen für 8 bzw. 13 Monate bei gleichzeitiger Korrektur des Chemotaxisdefektes eines der Patienten beobachtet werden. Hautinfektionen, Pruritus und Ekzeme klangen unter der Transferfaktortherapie ab. Die IgE-Konzentrationen stiegen während der erfolgreichen Therapie auf etwa das Fünfzehnfache der Ausgangswerte an (von 444 auf 6.120 bzw. von 7.120 auf 115.000 IU/ml). Pincus u. a. (519) erzielten dagegen durch Transferfaktorgabe keinen klinischen Effekt.

Neuerdings wird das Levamisol, ein Anthelminthikum besonders gegen Nematoden, bei Hyper-IgE-Syndromen auf seine Wirksamkeit hin untersucht. Vanheule u. a. (670) sahen eine dramatische Besserung des klinischen Erscheinungsbildes und eine Normalisierung der vorher abgeschwächten, zellulären Immunität.

Wright u. a. (719) bemerkten nach Levamisolzusatz eine Steigerung der chemotaktischen Aktivität der neutrophilen und mononukleären Zellen (s. auch 516) von Patienten mit Hyper-IgE-Syndromen, nicht aber bei Patienten mit Chediak-Higashi-Syndrom. Am wirksamsten war bei in-vitro-Versuchen eine Konzentration von 0,1 µM. Mit Levamisol erreichten Patientenleukocyten die Migrationswerte normaler Leukocyten ohne Levamisolzusatz. Der oxidative Metabolismus der Neutrophilen konnte durch Levamisol signifikant gesteigert werden, während der Spiegel des cAMP unbeeinflußt blieb. Dagegen stieg die Konzentration des zyklischen GMP, das konträr dem cAMP wirkt, geringfügig an. Nach oraler Gabe von 1,5 mg Levamisol pro Kilogramm Körpergewicht (etwa 0,2 - 0,4 µM/l) zeigte sich die nach den in-vitro-Versuchen erwartete Erhöhung der chemotaktischen Aktivität.

4.3.7 Weitere Störungen der Leukocytenbeweglichkeit

Die abgeschwächte Leukocytenbeweglichkeit ist eine häufige Begleiterscheinung angeborener oder erworbener Immunstörungen (z. B. Chediak-Higashi-Syndrom, Störungen im Komplementsystem, Hyper-IgE-Syndrome usw.). Eine verlangsamte oder aufgehobene gerichtete Beweglichkeit (Chemotaxis) oder ungerichtete Beweglichkeit (random migration) wurde mehrmals beobachtet, ohne daß eine genaue Einordnung möglich ist.

Miller u. a. (446) beschrieben beispielsweise das erworbene Syndrom der trägen Leukocyten (lazy-leukocyte syndrome), das gekennzeichnet ist durch häufige Infektionen, eine schwere Neutropenie mit normal ausgereiften Zellen im Knochenmark und einer abgeschwächten gerichteten und ungerichteten Beweglichkeit der neutrophilen Granulocyten. Die humorale und zelluläre Immunität ist ebenso wie die Phagocytose- und Bakterienabtötungsfähigkeit ungestört. Deubelweiss u. a. (167) beschrieben einen ähnlichen Fall mit erworbener Motilitätseinschränkung. Wahrscheinlich wird das Syndrom durch einen Zelldefekt der neutrophilen Granulocyten hervorgerufen. Dadurch ergibt sich eine verspätete Reaktion auf bakterielle Reize und eine gestörte Diapedese der Granulocyten aus dem Knochenmark mit der beobachteten Neutropenie als Folge.

Witemeyer u. a. (713) schilderten die Krankengeschichte zweier rothaariger Geschwister mit rezidivierenden Infektionen, normalem IgE-Serumspiegel, Fehlen von Ekzemen, ohne nachweisbaren T-Zelldefekt, normaler Bakterienabtötungsfähigkeit und normaler ungerichteter Beweglichkeit. Lediglich die Chemotaxis war abgeschwächt. Die Infektionen begannen bei beiden Patienten im 3. bzw. 4. Lebensmonat mit einer Mittelohrentzündung.

Giebink u. a. (238) untersuchten Kinder mit Mittelohrentzündungen und fanden bei 17 von 97 Patienten eine verzögerte Chemotaxis und bei 7 von 30 Patienten eine abgeschwächte Bakterienabtötung. Die reduzierte Chemotaxis ging parallel

zu dem niedrigen Lebensalter der Patienten. Dazu sollte man sich allerdings daran erinnern, daß die PMN's bei jüngeren Personen auf einen chemotaktischen Reiz schwächer reagieren. Fraglich ist, ob die abgeschwächte Chemotaxis Folge oder Ursache der Infektionen war.

4.3.7.1 Dysfunktion der kontraktilen Aktinelemente der neutrophilen Granulocyten

Boxer u. a. (96) beschrieben ein Kind, das am 3. Lebenstag beginnend rezidivierende Infektionen, hauptsächlich durch Staphylokokkus aureus, entwickelte. Dabei wurde kein Eiter gebildet. Biopsien zeigten nekrotisches Gewebe, das Histiocyten und Lymphocyten, aber keine neutrophilen Granulocyten enthielt.

Die Monocyten sind von der Störung nicht betroffen. Dagegen zeigten die neutrophilen Granulocyten eine fehlende Einwanderung nach 24 Stunden im Rebuck-Hautfenstertest, eine stark verlangsamte Ingestionsrate opsonisierter Partikel und während der Ingestion eine scheinbar verringerte Enzymfreisetzung aus den Granula in den Extrazellulärraum. Bei Umrechnung auf die verringerte Anzahl der aufgenommenen Partikel war die Enzymfreisetzung aber auf das Drei- bis Vierfache erhöht.

Bei der elektronenmikroskopischen Untersuchung waren normale Mikrotubulistrukturen erkennbar, an denen allerdings keine systematischen Studien vorgenommen wurden. Die Anzahl der Mikrofilamente war im Vergleich zu den Kontrollzellen unauffällig; lediglich die Pseudopodien waren ärmer an Mikrofilamenten.

Der Defekt wird mit einer fehlenden oder gestörten Aktinpolymerisation erklärt, die in den Pseudopodien stattfindet und der Zelle die Beweglichkeit verleiht. Die Diapedese aus dem Knochenmark war offensichtlich von der Störung nicht betroffen, da keine Neutropenie auftrat (Leukocyten: 17.600 bis 133.000/mm^3 mit einem Anteil von 31 bis 79 % an segmentierten Neutrophilen).

Das Kind verstarb trotz zweimaliger Knochenmarkstransplantation, in deren Verlauf es kurzfristig zu normalen Phagocytosefunktionen gekommen war (117).

4.3.7.2 Abgeschwächte chemotaktische Beweglichkeit durch einen Seruminhibitor

Berenberg und Ward (60) beschrieben einen Inaktivator der chemotaktischen Faktoren für die neutrophilen Granulocyten, der ein breites Wirkungsspektrum aufwies (gegen C3a, C5a, C5b,6,7 und gegen den von E. coli ausgehenden, chemotaktischen Reiz). Dieser Inaktivator (CFI = chemotactic factor inactivator) wirkt direkt und irreversibel und tritt in 2 Fraktionen auf (CFI-A, CFI-B). Durch den CFI soll die Neutrophileneinwanderung und damit der Entzündungsprozeß reguliert werden, so wie es in ähnlicher Form aus anderen biologischen Systemen bekannt ist (z. B.: C3b-Inaktivator bei der Komplementaktivierung).

Smith u. a. (606) und Soriano u. a. (613) sahen je einen männlichen Patienten, die mit einem Jahr bzw. einem Monat Infektionen der Haut und des oberen Respirationstraktes, Pneumonien, Hepatosplenomegalien und Lymphadenopathien entwickelten. Neben einem verminderten Größenwachstum und Hyperimmunglobulinämien (IgG: 2.800 mg bzw. 1.850 mg/100 ml im 7. Lebensjahr bzw. im 18. Lebensmonat) manifestierte sich bei dem 2. Patienten (613) eine hämolytische Anämie und eine generalisierte Zytomegalievirusinfektion.

Die humorale und zelluläre Immunität, die Ingestions- und Bakterienabtötungsfähigkeit und die Produktion chemotaktischer Faktoren waren ungestört. Eine normale chemotaktische Aktivität und eine normale Spontanmigration zeigten sich aber nur dann, wenn Kontrollserum oder -plasma oder aber das Patientenplasma benutzt wurde. Bei Zusatz des Patientenserums trat die beschriebene Hemmung ein. Plasmainfusionen führten am 4. Tag zu einer normalen Neutrophilenzahl im Rebuck-Hautfenstertest und zu einer Remission der hauptsächlich durch Staphylokokken verursachten Infektionen (606). Bei Soriano u. a. (613) wurde die klinische Besserung der Infektionen bereits nach 6 bzw. 8 Stunden deutlich. Der Effekt der Infusionen hielt etwa für 2 bis 3 Wochen an.

Als Defekt wird der Mangel eines Antagonisten des CFI angenommen. Dadurch könnte der CFI seine Wirkung ungehindert entfalten und die chemotaktische Antwort im beobachteten Ausmaß abschwächen. Damit stände den eingedrungenen Erregern ein längerer Einwirkungszeitraum zur Verfügung, in denen sie sich vermehren und ihre schädigende Wirkung entfalten könnten. Die ebenfalls aufgetretene Hemmung der ungerichteten Beweglichkeit (Spontanmigration) kann mit dieser Hypothese allerdings nicht erklärt werden.

4.3.7.3 Pelger-Huëtsche Kernanomalie und abgeschwächte chemotaktische Beweglichkeit

Die Pelger-Huëtsche Kernanomalie ist eine harmlose, autosomal dominant vererbte Anomalie der PMN's, deren Kernsegmentierung unvollständig geblieben ist. Dadurch entsteht im Differentialblutbild eine "Linksverschiebung".

Repo u. a. (540) berichteten über eine Familie mit dieser Kernanomalie, in der neben einem symptomlosen Mitglied vier Familienangehörige unter verzögerter Wundheilung, kleineren Hautinfektionen und unerklärlichen Attacken von Fieber und abdominellen Schmerzen litten. Eine in-vitro-Untersuchung ergab eine abgeschwächte ungerichtete und gerichtete, chemotaktische Beweglichkeit. Die Ingestion und die Bakterienabtötung verliefen normal.

Da die inkomplett segmentierten PMN's der Symptomträger und des symptomlosen Familienmitgliedes in ähnlichen Verhältnissen auftraten, ist wahrscheinlich eine verringerte Deformibilität - anders als beim Chediak-Higashi-Syndrom - für die verlangsamte Beweglichkeit weniger bedeutend. Eher liegt dem Vorgang ein intrazellulärer, andersartiger Defekt des Bewegungssystems zugrunde.

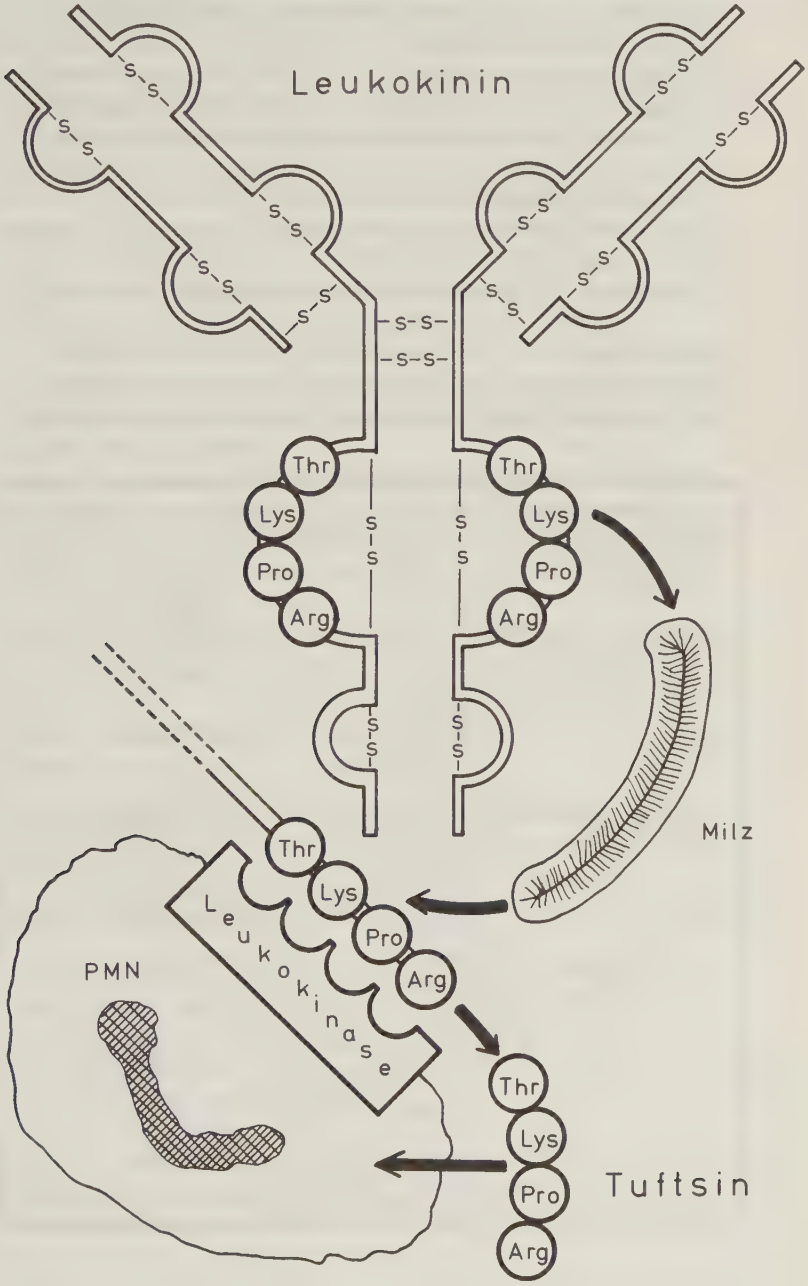
4.3.8 Fehlen oder Defekt des Tuftsins

Im Blutserum befindet sich ein Gammaglobulin, das sich spezifisch, reversibel und mit hoher Affinität an die Zellmembran der Makrophagen und neutrophilen Granulocyten anlagert. Dieses Molekül wird Leukokinin genannt. Der Anteil des Leukokinins an der Gesamtgammaglobulinfraktion beträgt 2 - 3 % (462) bzw. 4 % (139). Es stimuliert normalerweise die phagocytotische Aktivität der Blutgranulocyten und Gewebsmakrophagen auf etwa das 2,5-fache.

In der Tufts-Universität (Boston) - daher der Name Tuftsin - wurde aus dem Leukokinin ein basisches Tetrapeptid isoliert, das die gesamte biologische Aktivität des Leukokinins trägt. Das Tuftsin besteht aus der Aminosäurenfolge Threonin, Lysin, Prolin und Arginin (Thr-Lys-Pro-Arg). Der Anteil dieses Tetrapeptids an seiner Transportform, dem Leukokinin, beträgt etwa 0,3 % bei einem Molekulargewicht von 500 Dalton. In-vitro stimuliert das Tuftsin die Phagocytose bei einer Konzentration von 50 - 100 ng/ml (49/140/463). Das Tuftsintetrapeptid befindet sich in der Aminosäurensequenz an der 289. bis 292. Stelle der C-2-Domäne (Fc-Teil) der H-Kette (462). Seine Konzentration im Normalserum beträgt 278,5 $\pm$ 13,5 ng/ml (462).

Durch ein Enzym wird zunächst das Leukokinin in der Milz am Carboxylende des Arginins (Nr. 292 der Aminosäurensequenz) gespalten. Der zweite Schritt zur Phagocytosesteigerung besteht in der Anlagerung des Leukokininrestes mit dem Tetrapeptid Tuftsin an der äußeren Membran der neutrophilen Granulocyten oder Makrophagen. Die Leukokinase, eine spezifische Protease der äußeren Zellmembran, trennt nun das Tuftsin an der Aminogruppe des Threonins vom Restmolekül ab. Es ist nicht bekannt, wie das Tuftsin wirkt. Bei der Anlagerung und Umsetzung des Reizes spielt möglicherweise die Sialinsäure (Neuraminsäure) eine Rolle (140). Die Anzahl der Bindungsstellen für Tuftsin wurde bei Mäusen mit über 50.000 pro PMN und mit etwa 72.000 pro Peritonealmakrophage ermittelt (49). In der Abbildung 9 wird die Tuftsinaktivierung schematisch dargestellt.

Abbildung 9: Schematische Darstellung der Tuftsinaktivierung



Es gibt verschiedene Möglichkeiten für eine durch das Tuftsin bedingte, verminderte Phagocytosestimulierung:

1.) Das Leukokinin fehlt;
2.) das Tuftsintetrapeptid ist in seiner Sequenz verändert;
3.) durch ein fehlendes oder vermindertes Milzenzym (Milzagenesie, Milzhypoplasie, Zustand nach Splenektomie) kann der erste Schritt zur Tuftsinaktivierung nicht im normalen Umfang erfolgen;
4.) die Leukokinaseaktivität in der Zellmembran ist verändert und
5.) das Tuftsin besitzt keine Einwirkungsmöglichkeit.

Constantopoulos u. a. (140) beschrieben 1972 die ersten Patienten mit angeborenem Tuftsinmangel. Najjar (462) hat die klinischen Symptome in einer Tabelle zusammengefaßt:

Betroffenes Organ	Symptom	Isolierte Erreger
Oberer Respirationstrakt	Pharyngitis Tonsillitis	Streptokokkus pneumoniae und Staphylokokkus aureus
Unterer Respirationstrakt	Bronchitis Broncheolitis Pneumonie	Streptokokkus pneumoniae
Haut	Seborrhoische Dermatitis Furunkulose	Staphylokokkus aureus und Moniliaarten (Candida albicans)
Lymphknoten	Vergrößerungen Eitrige Lymphadenitiden	Staphylokokkus aureus und Streptokokkus pneumoniae
Blut	Septikämie Anämie Leukocytose Normale Gammaglobulinkonzentrationen Normale Aktivität der Komplementfaktoren C3 und C5	Streptokokkus pneumoniae

In einem beschriebenen Fall (139/463) begannen die Infektionen bereits am 4. Lebenstag. Inada u. a. (313) konnten einen Patienten mit vermutetem Tuftsinmangel beobachten, bei dem sich ebenfalls ab dem 4. Lebenstag Symptome manifestierten (Ekzeme, Fieber, Infektionen des Respirationstraktes und später eine Wachstumsretardierung).

Man kann beobachten, daß die anhaltenden oder rezidivierenden Infektionen in der Kindheit besonders schwer verlaufen, dann an Schwere und Häufigkeit abnehmen und im Erwachsenenalter trotz weiterhin bestehendem Tuftsinmangel nicht häufiger als bei gesunden Personen auftreten.

Mit Antibiotika können nur am Anfang der Therapie kurzfristige Remissionen erzielt werden. Nach intramuskulärer Gammaglobulininjektion von 0,83 - 1,65 Gramm kam es zu zwei bis vier Wochen anhaltenden, dramatischen Besserungen sowohl der klinischen Befunde als auch der Phagocytosefunktionen. Das unterscheidet den Tuftsinmangel von anderen Phagocytosestörungen und kann daher zur Differentialdiagnose herangezogen werden. Die Besserungen sind durch die hormonähnliche Wirkung des Tuftsins zu erklären (siehe oben). Bei einem Defekt in der Tuftsinaktivierung bleibt dieser Effekt allerdings aus, da das zugeführte Gammaglobulin mit seinem Tuftsinanteil nicht verwertet werden kann.

Der NBT-Reduktionstest fällt normal aus. Damit kann eine Abgrenzung zur progressiv septischen Granulomatose vorgenommen werden. Die in-vitro gemessene, phagocytotische Aktivität ist beim Tuftsinmangel reduziert (462).

Ob das Leukokinin fehlt oder ob eine Tuftsinmutante vorliegt, kann beim in-vitro-Test durch Zugabe von Normalserum daran unterschieden werden, daß die Tuftsinmutante an der Substratansatzstelle der Leukokinase als streng kompetitiver Hemmer wirkt (139/140).

Einen Hinweis auf einen Leukokininmangel gibt die Cellulosephosphatchromatographie, da das Leukokinin mit etwa

20 % an dem Globulinanteil der Fraktion IV beteiligt ist, die wiederum etwa 10 % des gesamten Gammaglobulins repräsentiert (140).

Der Mechanismus, mit dem das Tuftsin auf die Zellen einwirkt, ist nicht bekannt; es gibt daher auch keinen direkten Nachweis für eine fehlende oder gestörte Einwirkung des Tuftsins.
Auf den Zusammenhang zwischen Tuftsinmangel und Milzagenesie bzw. -hypoplasie wurde bereits hingewiesen (siehe oben).

4.3.9 Sonstige Phagocytosestörungen

Burge u. a. (114) beschrieben eine mit 31 Jahren verstorbene Patientin, die lebenslang unter rezidivierenden Staphylokokkeninfektionen litt (Furunkel, Abzesse, Pneumonien, Osteomyelitis). Die Bakterienabtötungsrate war für Staphylokokken herabgesetzt. Andere Störungen in den immunologischen Systemen fanden sich nicht. Im Gegensatz zur chronisch progressiven Granulomatose (CGD) waren keine Granulome vorhanden bzw. fiel der NBT-Reduktionstest normal aus. Die Pyruvatkinase- (PK-) Aktivität der neutrophilen Granulocyten wich als einzige Enzymaktivität stärker von den Normwerten ab. Sie betrug lediglich 16 % des Kontrollwertes. Die Enzymfunktion erwies sich bei 0 bis 4 ^{o} C und oberhalb von 37 ^{o} C als unstabil; die PK-Aktivitäten der Erythrocyten und Lymphocyten waren dagegen unauffällig.

Über eine andere zellgebundene Phagocytosestörung berichteten Harvath u. a. (265). Ihr Patient entwickelte gehäuft bakterielle Infektionen. Die neutrophilen Granulocyten besaßen nur eine abgeschwächte chemotaktische und bakterizide Aktivität. Nach Aufnahme fester Partikel (Latex, Pneumokokken, Zymosan usw.) zeigte sich ein defekter Oxidationsstoffwechsel mit einem verringerten Anstieg des Sauerstoffverbrauchs und einer reduzierten Produktion von Superoxidanionen. Dagegen reagierte der Oxidationsstoffwechsel auf gelöste Stimuli (Concanavalin A usw.) normal oder sogar verstärkt. Dies deutet auf verschiedenartige Triggermechanismen hin. Möglicherweise wird der Stoffwechseldefekt und die abgeschwächte chemotaktische Beweglichkeit durch quantitativ oder funktionell veränderte Membranrezeptoren ausgelöst (vgl. auch die Literaturstellen 430 und 694 sowie Seite 156 letzter Absatz).

Von Leupold (391) wurde ein Syndrom mit kongenitaler Ichthyosis, Katarakt, Schwachsinn, Ataxie, Osteosklerose und einem Abwehrdefekt beschrieben. Hinweise für einen Defekt im T- oder B-Zellsystem fanden sich nicht. Möglicherweise besteht ein Abtötungsdefekt für Staphylokokken.

4.3.10 Zusammenstellung der Phagocytosestörungen

Tabelle 9: Zusammenstellung

	Chemotaxis	Ingestion	Bakterien-abtötung	Neutrophilen-zahl	Bemerkung
Angeborene oder erbliche Neutropenien	n - ↓	n	n - ↓↓	↓ - ↓↓	Hypergammaglobulinämien, Monocytosen
Progressiv septische Granulomatose	n	n	↓↓ (für katalase-positive Erreger)		NBT-Test ↓↓
Lipochrome Histiocytose	n	n	↓↓		Lipochrome Pigmentierungen der Histiocyten, NBT-Test ↓, keine Granulome
Myeloperoxidasemangel	n	n	↓ - ↓↓		Peroxidasefärbung negativ

n = normal
↓ = vermindert
↓↓ = stark vermindert
↑↑ = stark vermehrt

(a) = Defekt an die Phagocyten gebunden (intrazellulär)
(b) = Defekt an das Serum gebunden (extrazellulär)
(c) = zusätzliche Verminderung der ungerichteten Beweglichkeit (Spontanmigration)

Fortsetzung der Tabelle 9

	Chemotaxis	Ingestion	Bakterien-abtötung	Neutrophilen-zahl	Bemerkung
Chediak-Higashi-Syndrom	↓(a)	n	↓↓	↓	Riesengranula
Syndrome mit Hyperimmunglobulinämie E:					IgE ↑↑
Job- bzw. Hiobsyndrom	↓(a)	n	n		
Defekte Chemotaxis und Ichthyosis	↓(a)	n	n		
Hyper-IgE und Dermatitis	↓(a)	n	n		T-Zellfunktion ↓
Hyper-IgE mit Ekzemen	↓(a)	n	n		
Weitere Störungen der Leukocytenbeweglichkeit:					
(Syndrom der trägen Leukocyten)	↓(a, c)	n	n	↓↓	(lazy-leukocyte syndrome, erworben)
Dysfunktion der kontraktilen Aktinelemente	↓(a, c)	↓	↓		
Abgeschwächte chemotaktische Beweglichkeit durch einen Seruminhibitor	↓(b, c)	n	n		angeboren?
Pelger-Huëtsche Kernanomalie und abgeschwächte chemotaktische Beweglichkeit	↓(c)	n	n		
Fehlen oder Defekt des Tuftsins	n	↓	n		

4.4 Störungen des Komplement- und Properdinsystems

Inzwischen sind Mangel- oder Defektzustände bei allen neun Komplementfaktoren beschrieben worden. Dazu kommen einige kombinierte Defekte. Diese seltenen Zustände treten am häufigsten als C1-Inhibitormangel oder als Mangel des 2. Komplementfaktors auf. Klinisch können die Patienten asymptomatisch bleiben, Autoimmunerkrankungen entwickeln oder durch eine erhöhte bakterielle Infektionsneigung auffallen. Teilweise sind nur Untereinheiten von der Störung betroffen. Die wesentlichsten, biochemischen Merkmale der einzelnen Komplementkomponenten wurden in der Tabelle 7 (s. S. 138) zusammengefaßt.

4.4.1 C1-Defekte

4.4.1.1 C1q-Mangel

(meist als Begleiterscheinung bei anderen Immundefekten)

C1q ist eine Unterkomponente des 1. Komplementfaktors. Ein Mangel wurde bei verschiedenen Immundefekten beschrieben. Bei bestimmten, schweren und kombinierten Immundefekten (SCID) betrug der gemessene Serumspiegel z. B. 27 - 44 % der Normwerte (46/234). Die reduzierte Konzentration wurde besonders bei dem autosomal rezessiv vererbten Typ der Schweizer Form des SCID beobachtet. Patienten mit der X-chromosomal vererbten Form besaßen normale Serumspiegel (639). Eine geringgradige (234/639) bis starke Reduzierung (356) wurde beim Bruton'schen, X-chromosomal vererbten Typ der Hypogammaglobulinämie beobachtet. Dagegen waren normale oder sogar erhöhte C1q-Spiegel bei Patienten mit Nezelof-Syndrom (356), dem DiGeorge-Syndrom, dem Wiskott-Aldrich-Syndrom, der Ataxia teleangiectatica, dem Chediak-Higashi-Syndrom und der progressiv septischen Granulomatose (CGD) nachweisbar (234).

Nach Knochenmarkstransplantationen stieg der C1q-Spiegel in einigen Fällen signifikant an (46/159/162/722). Es ist

unklar, wie der C1q-Anstieg zustande kam. Der Syntheseort der C1q-Subkomponente konnte bisher nicht sicher bestimmt werden. Neben dem Kolon und dem Ileum wird von einigen Autoren das lymphatische Gewebe als Lokalisation der C1q-Produktion angesehen.

Da die C1s-Konzentration nicht vermindert ist, verläuft die Synthese oder der Katabolismus dieser beiden C1-Untereinheiten wahrscheinlich getrennt voneinander (639). Gewurz u. a. (234) sowie Stroud u. a. (639) fanden keine Korrelation zwischen den C1q- und IgG-Konzentrationen. Kohler und Müller-Eberhard (356/357) sehen im Gegensatz dazu eine klare Beziehung zwischen dem C1q und dem IgG und verweisen auf die Bindungsstellen des C1q für die IgG-Moleküle. Sie meinen, daß weniger eine abgeschwächte Synthese als vielmehr ein verstärkter Katabolismus und eine höhere extravaskuläre Verteilung für den verminderten C1q-Serumgehalt ursächlich seien. Davis u. a. (155) glauben, daß die IgG-Syntheserate den C1q-Spiegel beeinflußt.

Eine Hypothese geht von einem stabilisierenden oder protektiven Effekt des IgG's auf den C1q-Katabolismus aus. Gigli (240) verweist auf Befunde, in denen bei einem Patienten mit Hypogammaglobulinämie nach intravenöser Gabe von C1q-freiem Gammaglobulin eine Normalisierung des C1q-Spiegels innerhalb von 24 Stunden eintrat.

Berkel u. a. (65) beschrieben einen 10-jährigen Patienten mit selektivem C1q-Mangel, der unter rezidivierenden Hautläsionen sowie chronischen Infektionen litt und unter den Zeichen einer Sepsis verstarb. Post mortem zeigten sich in der Niere Veränderungen im Sinne einer mesangioproliferativen Glomerulonephritis. Die gesamthämolytische Komplementaktivität (CH_{50}) war nicht meßbar. Während die C1r- und C1s-Konzentrationen erhöht vorhanden waren, befanden sich die übrigen Konzentrationen der Komplementfaktoren im Normbereich. Der T-Lymphocytenanteil im E-Rosettentest war erniedrigt. Die Immunglobulinkonzentrationen waren normal. Anzeichen für ein Myelom, einen Lupus Erythematodes oder andere Kollagenkrankheiten sowie für Vaskulitiden fehlten

ebenso wie C1q-Präzipitine. Eine Beziehung zu HLA-Typen oder eine Erblichkeit ließ sich nicht nachweisen. Teste bezüglich zirkulierender Immunkomplexe, Anti-HBsAg-Antikörper und Antikörper gegen die glatte Muskulatur fielen dagegen positiv aus.

Die verminderte C1q-Konzentration kann durch Bestimmung der hämolytischen Aktivität oder durch die radiale Immundiffusion nach der Mancini-Technik erfaßt werden.

Das klinische Bild richtet sich in der Regel ebenso wie die Behandlung nach dem zugrunde liegenden Immundefekt.

4.4.1.2 C1r-Mangel

Der seltene, wahrscheinlich autosomal rezessiv vererbte (102) C1r-Mangel tritt mit Zeichen von Nieren-, Gelenk- oder Hautveränderungen auf. Das sind z. B. eine chronische Glomerulonephritis (515), Arthralgien oder Lupus-erythematodes-ähnliche Hauterscheinungen (158). Daneben besteht eine erhöhte Infektionsneigung insbesondere der oberen Atemwege.

Die Untersuchung zeigte bei einem Patienten mit LE-ähnlichen Erscheinungen einen negativen LE-Test und keine antinukleären Antikörper (158). Außer einem stark erniedrigten C1r-Serumspiegel (unter 15 % der Norm) waren auch die C1s-Spiegel reduziert (30 - 40 % der Norm); die C4- und die C1-Inhibitorkonzentrationen waren dagegen stark erhöht (160 - 300 %) und die hämolytische C1-Aktivität wiederum extrem vermindert (unter 3 %). Demgegenüber war die C1q-Konzentration normal. Das spricht dafür, daß die C1-Subkomponenten nicht von dem gleichen Zelltyp gebildet werden, oder daß die Synthese von verschiedenen Genen kontrolliert wird. Day u. a. (158) fanden auch erhöhte Konzentrationen der spät agierenden Komplementfaktoren (C3 - C9) und bei zwei Patienten und deren Verwandten eine stärker erhöhte C8-Konzentration. Die bakterizide Potenz der Patientenseren war, wie erwartet, reduziert.

Bei der Ultrazentrifugation fehlt das C1-Molekül in der 19-S-Region (515). Die Vererbung des C1r-Mangels ist nicht mit bestimmten HLA-Typen gekoppelt (324).

Zwei Jahre nach einer wegen einer chronischen Glomerulonephritis erforderlichen Nierentransplantation konnten Day u. a. (159/162) bei einem Patienten eine höhere hämolytische Aktivität (CH_{50}), eine normalisierte C1s-Konzentration und ein meßbares C1-Gesamtmolekül nachweisen. Die C1r-Konzentration wurde nicht bestimmt. Es ist bisher ungeklärt, welchen Einfluß die transplantierte Niere auf den Verlauf genommen hat.

Der Zusammenhang zwischen dem verminderten C1s und dem C1r ist unklar. Durch die fehlenden bzw. verminderten C1r- und C1s-Substrate könnte sich der C1-Inhibitor als Folge eines reduzierten Verbrauches anhäufen. Die C4-Erhöhung im Serum könnte ebenfalls durch eine reduzierte Utilisation infolge eines Mangels der aktivierenden und damit auch abbauenden Substanzen des 1. Komplementfaktors ($C\overline{1r}$, $C\overline{1s}$ = C1-Esterase) bedingt sein. Durch die fehlenden Faktoren und die damit verminderte hämolytische Aktivität wird der klassische Weg der Komplementaktivierung nicht im normalen Umfang bzw. nur verzögert beschritten. Damit werden auch chemotaktische Faktoren vermindert oder verspätet gebildet und die komplementabhängige, opsonisierende und bakterizide Eigenschaft des Serums herabgesetzt. Obwohl über das Properdinsystem ein Ausgleich möglich ist, dürfte die erhöhte Infektionsanfälligkeit der Patienten darin begründet liegen.

4.4.1.3 C1s-Mangel

Pondman u. a. (525) beschrieben 1968 einen sechsjährigen Jungen mit einem systemischen Lupus erythematodes. Der CH_{50}-Titer des Gesamtkomplements war gleich null. Die hämolytische Fähigkeit des Komplements normalisierte sich nach Zusatz von C1s zum Patientenserum. C1q- bzw. C1r-Gaben zeigten dagegen keinen Effekt. Im Serum war C1q nachweisbar, C1r dagegen nur gelegentlich und dann nur in Spuren. Der C1-Inhibitorspiegel betrug 150 bis 300 % der Kontrollwerte.

Blum u. a. (82) schilderten die Krankengeschichte einer Familie, in der vier Geschwister neben einer fehlenden hämolytischen Gesamtaktivität (CH_{50}) und dem nicht nachweisbaren C1s erhöhte C2- und C4-Konzentrationen besaßen. C1q war außer bei einer Patientin, die ein Lupus-erythematodes-ähnliches Erscheinungsbild bot, in den Seren aller anderen Familienmitglieder in normaler Höhe vorhanden.

Die Autoren ziehen daraus den Schluß, daß erstens der C1q-Mangel für zirkulierende Antigen-Antikörper-Komplexe verantwortlich sei und zweitens, daß der C1s-Mangel durch das Fehlen eines autosomal dominant vererbten Alleles entstehe. Da aber in den Seren beider Eltern das C1s-Molekül nachweisbar war, ist der angegebene Erbgang fraglich; es sei denn, daß es sich um eine Neumutation handeln würde.

Eine kombinierte Komplementstörung mit C1r- und C1s-Mangel wurde von Lee u. a. (+) beschrieben.

(+) Lee, S. L. u. a.
Familial deficiency of two subunits of the first component of complement. C1r and C1s associated with a lupus erythematosus-like disease.
Arthritis and Rheumatism 21 (1978); S. 958 - 967

4.4.1.4 C1-Inhibitormangel (Hereditäres angioneurotisches Ödem)

Das bereits im vorigen Jahrhundert beschriebene, nicht mit dem Quincke-Ödem zu verwechselnde, hereditäre angioneurotische Ödem (hereditary angioneurotic edema = HANE) hat seine Ursache im Mangel oder Defekt des in der Leber (326) synthetisierten C1-Inhibitors (= α_2-Neuraminoglykoprotein). Dies wiesen Donaldson und Evans (173) 1963 nach. In den folgenden Jahren gelang die Unterscheidung zweier Untergruppen. Die erste und größere Patientengruppe (über 85 %) besitzt keine oder nur verminderte Serumkonzentrationen des C1-Inhibitors (bis 50 % der Norm; diese liegt bei 15,8 $\pm$ 1,4 mg/100 ml). Dagegen besitzt die zweite Gruppe eine normale oder sogar erhöhte Konzentration eines antigenetisch zwar identischen, funktionell aber unwirksamen Proteins, das sich durch eine abnorme elektrophoretische Beweglichkeit auszeichnet. Der Erbgang ist wahrscheinlich autosomal dominant. Eine Korrelation zum HLA-System besteht nicht (324/592).

Die klinischen Kardinalsymptome des HANE sind Ödeme der Extremitäten, des Gesichts und der Atemwege sowie rezidivierende, abdominelle Schmerzen. Eine erhöhte Infektionsneigung besteht nicht. Während bei Frank u. a. (203) die Hälfte der Patienten die ersten klinischen Erscheinungen, meist Schwellungen der Extremitäten, innerhalb der ersten sechs Lebensjahre entwickelte, hatte eine andere Patientin mit kongenitaler Form ihre ersten Symptome nach dem 50. Lebensjahr. In den meisten Fällen finden sich bei der Erhebung der Familienanamnese weitere Patienten.

Nur in der Endphase der 24 bis 72 Stunden anhaltenden Attacke (Variationsbreite: 4 Stunden bis 1 Woche) sind Ödemdellen indrückbar. Die Schwellungen sind weder juckend noch schmerzhaft, ganz im Gegensatz zu den krampfartigen, ohne Peritoneumreizung auftretenden Abdominalschmerzen. Traumen (z. B. Menstruationen) und seelische Aufregungen können Auslöser der Anfallsattacken sein. Die Attacken

treten aber auch ohne erkennbaren äußeren Anlaß auf. In abnehmender Reihenfolge gaben die Patienten bei Frank u. a. (203) folgende Symptome an: Periphere Ödeme (96 %), rezidivierende Abdominalschmerzen mit Schwindel, Erbrechen oder wässrigen Diarrhoen (93 %), Gesichtsödeme (85 %) und pharyngeale Ödeme (64 %). Keiner der Patienten entwickelte gleichzeitig neben den HANE-Attacken eine Urticaria. Die Frequenz der Attacken ist sehr unterschiedlich. Manche Patienten blieben jahrelang beschwerdefrei.

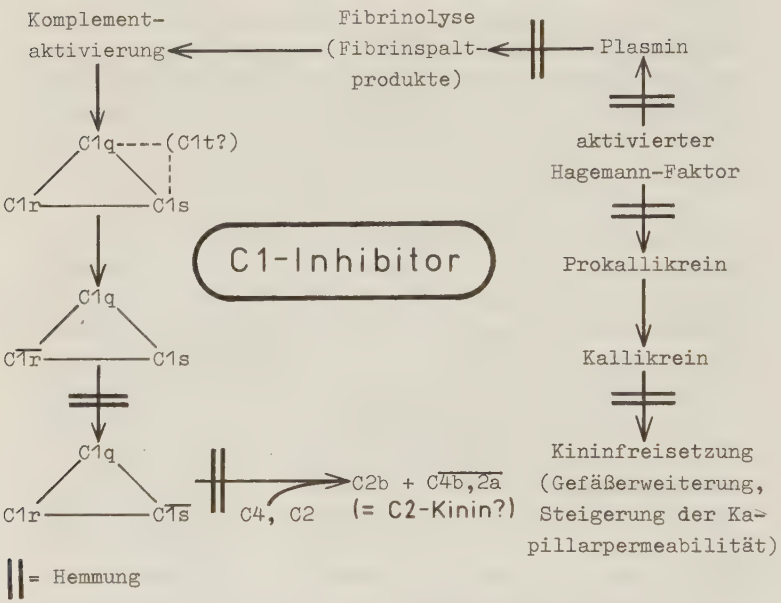
Bei den Laboruntersuchungen zeigt sich eine deutliche Reduzierung der C2- und C4-Serumkonzentrationen (173). Der C3-Serumspiegel ist trotz des erhöhten Verbrauchs normal. Während der Attacken kann frei zirkulierendes, aktiviertes $C\overline{1s}$ nachgewiesen werden, das bei nicht betroffenen Personen unterhalb der Nachweisgrenze liegt. Die Bestimmungen der C4- und C1-Inhibitor-Konzentrationen geben den Hinweis auf das Vorliegen eines HANE. Bei klinischen Zeichen des HANE und normalem C1-Inhibitorspiegel ist an die zweite Patientengruppe mit funktionell abnormen Protein zu denken (592). Die atypische elektrophoretische Mobilität des Proteins schwankt von Familie zu Familie. Möglicherweise ist eine Veränderung des Kohlenhydratanteils für den Funktionsverlust bzw. die Funktionsminderung verantwortlich. Zwischen der C1-Inhibitorkonzentration und dem Schweregrad der Erkrankung besteht keine Beziehung.

Der C1-Inhibitor hemmt nicht nur $C\overline{1r}$ und $C\overline{1s}$, sondern daneben auch den aktivierten Hagemann-Faktor (Faktor XII), davon abhängige weitere Schritte und das Plasmin (s. Abbildung 10, Seite 204).

Der reduzierte C4- und C2-Serumspiegel wird durch den erhöhten Umsatz infolge des vermehrt vorhandenen, sozusagen ungebremst wirkenden $C\overline{1s}$ verständlich.

Ein Erklärungsversuch des HANE geht von traumatisch bedingten Verletzungen der Endothel- oder anderer Gewebsoberflächen aus. Durch bestimmte, freigesetzte Proteine soll der Hagemann-Faktor aktiviert werden, der Einfluß auf

Abbildung 10: Wirkung des C1-Inhibitors



die Blutgerinnung, die Kininbildung und die Fibrinolyse nimmt. Über das Plasmin könnte eine Komplementaktivierung erfolgen. Für diese Hypothese spricht die erfolgreiche Therapie mit Epsilon-Aminokapronsäure und Tranexamsäure, zwei Hemmstoffe der Plasminbildung. Die gesteigerte Gefäßpermeabilität könnte durch das bei der Komplementaktivierung freiwerdende C2b-Fragment (= C2-Kinin?) erklärt werden, dem eine kininähnliche Aktivität nachgesagt wird.

Die medikamentöse Langzeittherapie stützt sich auf zwei Arzneimittelgruppen. Den Antifibrinolytika, wie Epsilon-Aminokapronsäure (EACA), stehen die hormonellen Wirkstoffe gegenüber. Beide Medikamentengruppen werden wegen ihren Nebenwirkungen bei Kindern und Schwangeren gemieden und bleiben den schwereren Fällen mit häufigen Attacken vorbehalten. Der therapeutische Effekt ist im übrigen nicht 100-prozentig.

Die tägliche EACA-Gabe beträgt 8 bis 10 Gramm; eine Gabe von weniger als 7 Gramm pro Tag erzielt in der Regel bei Erwachsenen keine therapeutische Wirkung (203). Nach Medikation auftretende Attacken sind schwächer und meist um zwei Tage verlängert (auf 4 bis 5 Tage). Die Hormonbehandlung wurde früher mit 10 bis 25 mg Methyltestosteron pro Tag durchgeführt. In den letzten Jahren wird Danazol, ein abgeschwächtes Androgen, in einer Dosierung von 100 bis 400 mg pro Tag verwendet (231/554). Nach einwöchiger Danazolgabe stieg der C1-Inhibitorspiegel auf das Drei- bis Vierfache und der C4-Spiegel bis zum 15-fachen des Ausgangswertes an (231).

Als Nebenwirkung tritt bei EACA-Gabe, besonders bei älteren Patienten, eine verstärkte Neigung zu Thrombosen und Phlebitiden auf. Dosisabhängige und reversible Myositiden wurden ebenfalls beschrieben. Bei der hormonellen Therapie, deren Wirkungsweise ungeklärt ist, können Virilisationen und Libidoverluste auftreten. Die Nebenwirkungen des Danazol sollen geringer sein (Gewichtszunahme, Menstruationsunregelmäßigkeiten; 231).

Als kurzfristige, präventive Maßnahme vor Operationen, vor allem bei zahnärztlichen Eingriffen, wird eine Plasmagabe empfohlen (319). Da mit der Plasmainfusion weitere Komplementfaktoren zugeführt werden, die möglicherweise den Prozeß weiter unterhalten können, und da die benötigte C1-Inhibitorkonzentration große Plasmamengen erfordert, wird diese Empfehlung nicht einhellig gegeben.

Abdominelle Attacken des HANE sind selten lebensbedrohlich. Anders verhält es sich bei Schwellungen im Mund, im Pharynx oder in der Trachea. Typischerweise vergrößern sich die Schwellungen innerhalb von 36 Stunden, um sich dann langsam zurückzubilden. Die Patienten bemerken anfänglich oft Schluckstörungen oder Veränderungen ihrer Stimmlage. In frühen Fällen kann für 24 bis 72 Stunden eine orotracheale oder nasotracheale Intubation erfolgen; ansonsten kann eine Tracheotomie notwendig werden. Glukokortikoid-, Antihistaminika- oder Calciumgaben zeigen keinen Erfolg.

Durch prophylaktische Maßnahmen und - falls erforderlich - durch rechtzeitige Intubation konnte die Mortalität von 1/3 der betroffenen Patienten drastisch gesenkt werden. Sie wird weiter reduziert werden können, wenn der inzwischen im Handel befindliche, lyophilisierte C1-Inhibitor (+) rechtzeitig verabreicht wird. Wegen seiner kurzen Halbwertzeit (38 - 40 Stunden) ist er allerdings nur für die Akutbehandlung geeignet.

Schindera u. a. (572) berichteten über positive Erfahrungen. Sie sahen nach intravenöser Gabe des C1-Inhibitors die Rückbildung eines durch intraabdominelle Schwellungen entstandenen Ileus innerhalb weniger Stunden und bei einem 2. Patienten ebenfalls innerhalb einiger Stunden die Rückbildung von Gesichtsschwellungen sowie eines leichteren Larynxödems.

(+) Hersteller: Behringwerke Marburg

4.4.2 C4-Mangel

Torisu u. a. (653) fanden unter 42.000 untersuchten Japanern drei klinisch gesunde Personen mit einem Defekt des 4. Komplementfaktors und einer hämolytischen Gesamtaktivität (CH_{50}) von weniger als 3 % des Normwertes. Möglicherweise enthielt das Serum einen zusätzlichen Faktor, der die hämolytische Aktivität des Komplements hemmte.

Da die im Komplementsystem ausfallenden Funktionen des 4. Komplementfaktors mit denen des 2. Faktors vergleichbar sind, wird verständlich, daß sich die klinischen Symptome ähneln können.

Hauptmann u. a. (+) beschrieben 1974 eine Patientin mit C4-Mangel und Lupus-erythematodes-ähnlichem Erscheinungsbild (zitiert nach der Literaturstelle 324). Es fehlten in der Hautbiopsie LE-Zellen und Immunglobulin- sowie C3-Ablagerungen.

Schaller u. a. (570) konnten einen weiteren Patienten mit C4-Mangel beobachten. Bei dem Jungen traten im 8. Lebensmonat die ersten klinischen Symptome eines schweren systemischen Lupus erythematodes auf. Die funktionellen C1-, C2- und C3-Aktivitäten waren immer um 30 bis 50 % vermindert, während die C3-Serumkonzentration nur vorübergehend reduziert und ansonsten normal war. Gleichzeitig mit dem verminderten C3-Serumspiegel wurde eine erniedrigte Konzentration des Faktors B - allerdings nur während der akuten Exazerbation der Krankheit - gemessen. Klinisch wies der Patient in dieser Periode Zeichen einer ausgeprägten Glomerulopathie auf. In der Biopsie zeigte sich histologisch eine Immunkomplex-Glomerulonephritis; immunfluoreszenzoptisch fanden sich in den Glomerula Ablagerungen von IgG, IgA, IgM und C3.

(+) Hauptmann, G./Grosshans, E./Heid, E.
Lupus érythémateux aigus et déficits héréditaires en complement. A propos d'un cas par déficit complement en C4.
Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie 101 (1974); S. 479 - 495

Das C4 war immunchemisch nicht und funktionell nur mit einer Aktivität unterhalb von 20 U/ml meßbar (Kontrolle: 94.300 ± 32.300 U/ml). Die CH_{50} der hämolytischen Gesamtaktivität war im Gegensatz zu den Aktivitäten der Einzelfaktoren C5, C6, C7, C8 und C9 durch den C4-Mangel bedingt stark erniedrigt. Für den C4-Mangel heterozygote Familienmitglieder gaben keine Anhaltspunkte für rheumatische Erkrankungen oder eine erhöhte Infektionsanfälligkeit an. Erkennbar waren die heterozygoten Merkmalsträger durch verminderte C4-Aktivitäten bzw. -konzentrationen (477/570). Der Vererbungsmodus ist autosomal rezessiv.

Da der klassische Aktivierungsweg der Komplementkaskade durch den Ausfall des C4 kaum noch ablaufen kann, erfolgt eine Kompensation über den alternativen Weg der Komplementaktivierung (Properdinweg). Möglicherweise besteht ein Zusammenhang zwischen der Reduzierung der Faktoren B und C3 in der akuten Phase der Nephritis und dem Auftreten der Immunkomplexe sowie sogar der Pathogenese der Nephritis.

Bei dem oben beschriebenen Patienten ergaben weitere Untersuchungen von Jackson u. a. (317) neben einem erhöhten Serumimmunglobulinspiegel auch eine Lymphopenie, die durch eine Verminderung der T-Lymphocyten im peripheren Blut zustande kam. Das Immunsystem des Patienten antwortete auf einen Immunisierungsversuch mit dem Bakteriophagen ØX 174 mit einer abgeschwächten primären und einer im Vergleich zur Kontrolle noch stärker reduzierten sekundären Antikörpersynthese. Dabei konnte kein Übergang von der IgM- zur IgG-Synthese beobachtet werden. Nach Stimulation durch Mitogene und in der Lymphocytenmischkultur erfolgte nur eine abgeschwächte Transformation der Lymphocyten. Die Bildung chemotaktischer Faktoren, die chemotaktische Beweglichkeit selbst und die Aktivierung des Properdinweges waren reduziert bzw. verzögert. Diese Zeichen deuten darauf hin, daß die intakte Funktion der ersten Faktoren des Komplementsystems eine wichtige Rolle in der Induktion der T-zellabhängigen Antikörperproduktion spielen. Der Zusammenhang zum T-Helferzellsystem ist dabei unklar.

Die eingeschränkte T-Zellfunktion ist evtl. auf den Lupus erythematodes zurückzuführen. Ob auch der Defekt in der Chemotaxis dadurch verursacht wird, ist fraglicher.

Erwähnenswert ist noch, daß die Komplementkomponenten C2 und C4 beim Menschen, wie das HLA-System, auf dem Chromosom 6 lokalisiert sind, und daß eine Beziehung zu bestimmten HLA-Typen beobachtet werden konnte. Für den C2-Mangel siehe Seite 211 unten. Beim C4-Mangel waren es die Typen HLA-A 2, Bw 40, Cw 3 oder HLA-A 2, B 12, Dw 2 oder HLA-A 2, B 15, LD 108 (= Dw 8; (324/477/570)).

4.4.3 C2-Mangel

Silverstein (603) beschrieb 1960 erstmalig einen Patienten mit stark erniedrigter C2-Serumkonzentration (normal: 2,6 mg/100 ml). Klemperer u. a. (353) wiesen sechs Jahre später einen autosomal rezessiven Erbgang nach. Danach folgten im Verhältnis zu anderen angeborenen Komplementstörungen zahlreiche Veröffentlichungen (Übersicht über 38 Patienten bei Agnello (8)).

Während in mehreren Berichten die Patienten als klinisch gesund beschrieben wurden (15 von 38 Patienten bei Agnello (8); s. auch die Literaturstellen 353/603), sind inzwischen besonders neuere Veröffentlichungen erschienen, die selten über Infektionen (z. B. rezidivierende Septikämien (467)) und häufiger über Autoimmunerscheinungen berichteten. Letztere manifestierten sich z. B. als Lupus erythematodes (9/67/157/159/495/706/717), anaphylaktoide Purpura (180/225/642), Dermatomyositis (384) oder als Glomerulonephritis (Übersicht siehe Literaturstelle 324). Der Lupus erythematodes ist entweder auf die Haut beschränkt oder systemisch. Teilweise sind die Symptome auch nur erythematodesähnlich. Heterozygote Merkmalsträger besitzen nach Agnello (8) eine erhöhte Prävalenz zur Ausbildung von rheumatoiden Arthritiden und dem Lupus erythematodes.

Bei der Analyse der Komplementfaktoren fällt die stark verminderte hämolytische Gesamtaktivität (CH_{50}) auf. Sie beträgt bei homozygoten Merkmalsträgern immer weniger als 5 %. Heterozygote Verwandte zeigen eine hämolytische Gesamtaktivität von etwa 50 % der Normwerte sowie eine Reduzierung der C2-Serumspiegel auf etwa die Hälfte. Die C2-Konzentration ist bei Homozygoten häufig weder elektrophoretisch noch durch Immundiffusion feststellbar. Daneben ist die hämolytische Aktivität der C2-Komponente stark reduziert (unter 5 %). Die Aktivitäten der anderen Komplementfaktoren liegen in der Regel innerhalb der Variationsbreiten. Es sind aber auch Abweichungen vor allem für C1 und C4 beschrieben worden (157/159/384/706). Der Faktor B des Properdinsystems war nur manchmal vermindert (67/467/495/642). Ob hierfür die

Gennachbarschaft des Faktors B und von C2 auf dem Chromosom 6 eine Bedeutung hat, oder ob der Faktor-B-Mangel erworben wird, kann bisher nicht beantwortet werden (s. auch (533)).

Ein Inhibitor des C2-Moleküls konnte bisher in keinem Fall nachgewiesen werden. Über die bakterizide Wirkung und die Immunadhärenz der Patientenseren liegen unterschiedliche Befunde vor. Während sie von einigen Autoren als normal beschrieben wurden, beobachteten andere eine leichte bis mittlere Abschwächung (225/243/353/603). Ebenso wird die chemotaktische Aktivität unterschiedlich beurteilt. Nach Leddy u. a. (384) ist sie normal, nach anderen Untersuchern vermindert (441). Bei zwei Patienten mit einer anaphylaktoiden Purpura war gleichzeitig der IgA-Serumspiegel erhöht (310 mg/100 ml (225); 540 - 640 mg/100 ml (642)). Die Konzentrationen der anderen Immunglobuline liegen im Normbereich. Ein von Seligmann u. a. (593) beschriebener Patient besaß einen vererbten C2-Mangel und einen sogenannten variablen Immundefekt, der sich durch eine Hypogammaglobulinämie, eine abgeschwächte Antikörperantwort bei normaler Anzahl zirkulierender B-Lymphocyten und eine subnormale T-Zellfunktion äußerte.

Ruddy u. a. (558) konnten bei einer heterozygoten Mutter (1.980 U/ml C2-Aktivität) und ihrem neugeborenen, für den C2-Mangel homozygoten Kind (unter 50 U/ml C2-Aktivität) eine Plazentarpassage des 2. Komplementfaktors ausschließen. In-vitro konnten Einstein u. a. (180) zeigen, daß die Monocyten eines homozygoten Patienten im Gegensatz zu Kontrollmonocyten nicht zur Produktion und Sekretion von C2-Molekülen befähigt waren. Die Bildungsstätte für C2 ist nicht sicher bekannt; neben den Makrophagen wird auch die Leber angenommen (620). Wild u. a. (706) beobachteten bei Patienten mit C2-Mangel eine erhöhte Synthese- und Umsetzungsrate des 3. Komplementfaktors.

Versuche einer Zuordnung von bestimmten HLA-Typen zum heterozygoten oder homozygoten C2-Mangel zeigten eine auffal-

lende Häufigkeit der Typen B 18 (= W 18), A 10 und Dw 2 (= LD-7a; s. Literaturstelle 67/161/208/209/237/325/593/676/Übersicht s. Literaturstelle 324).

Sicher ist bisher nur, daß der C2-Mangel durch eine fehlende oder sehr stark verminderte Synthese entsteht. Das Fehlen von klinischen Symptomen bei einigen Patienten kann durch das Vorhandensein eines intakten Properdinweges verständlich werden. Die Pathogenese der Begleiterscheinungen ist aber unklar. Neben einer nicht geklärten Verbindung zu einer erhöhten Autoantikörperbildung besteht die Möglichkeit, über eine Disposition infolge des C2-Mangels eine häufigere Wirtsbesiedlung - insbesondere durch Viren - und eine folgende Immunkomplexbildung mit ihren Sekundärfolgen als Ursache in Betracht zu ziehen (vgl. auch Seite 292).

Die Begleiterscheinungen werden symptomatisch behandelt.

4.4.4 Veränderungen des 3. Komplementfaktors

Der 3. Komplementfaktor stellt die Verbindung zwischen dem klassischen Weg der Komplementaktivierung und dem Properdinweg her. Seine Bedeutung erkennt man daran, daß alle bisher beobachteten Veränderungen, die zur Unterschreitung einer gewissen C3-Aktivität führten, mit häufigen und rezidivierenden Infektionen einhergingen. Bisher wurden drei verschiedenartige Defekte beschrieben:

4.4.4.1 C3-Mangel

Alper u. a. (16/17) publizierten 1972 den ersten Bericht über eine Patientin mit homozygotem C3-Mangel. Der C3-Serumspiegel betrug weniger als 0,1 % der normalen Konzentration (normal: 120 - 160 mg/100 ml). Die hämolytische Gesamtaktivität des Komplements (CH_{50}) lag unter 3 %. Andere Komplementfaktoren (C2, C4, C5, C6) und der C1-Inhibitor, der C3b-Inaktivator sowie der Faktor B waren in normaler Konzentration vorhanden. Die Autoren beobachteten eine normale Chemotaxis. Trotz schwerer, bakterieller Infektionen fehlte die zu erwartende Leukocytose.

Wie bei anderen Komplementstörungen fand sich bei heterozygoten Merkmalsträgern eine Verminderung des betroffenen Faktors auf etwa die Hälfte der Norm (15: Mittelwert 43 %). Im Gegensatz zu der Infektionsneigung der homozygoten Patientin waren die heterozygoten Verwandten diesbezüglich unauffällig. Aus den Beobachtungen kann man einen autosomal rezessiven Vererbungsmodus ableiten (15).

Spätere Untersuchungen ergaben ähnliche Laborwerte. Osofsky u. a. (491) fanden eine auf das Dreifache der Norm, nämlich auf 70,2 mg/100 ml, erhöhte Konzentration des Faktors B. Bei Ballow u. a. (47) war der C4-Spiegel leicht vermindert sowie die Opsonisierung und die Serumbakterizidie defekt. Außerdem zeigte sich bei der Hautfenstertechnik nach Rebuck eine verzögerte Einwanderung der Neutrophilen und im Gegensatz zu den Beobachtungen von Osofsky u. a. eine

reduzierte Serumkonzentration von Faktor B (44 % der Norm). Die Patientin von Ballow u. a., deren Infektionen häufig von kapseltragenden Organismen - wie Hämophilus influenzae oder Diplokokkus pneumoniae - ausgelöst wurden, entwickelte im Kontrast zu der Patientin von Alper u. a. während ihrer Infektionen eine Leukocytose.

Die anscheinend nicht vollkommen fehlende C3-Synthese (15) könnte durch den Mangel an C3 und den in der Komplementaktivierung dadurch vermindert entstehenden Mediatoren (C3a, C5a und $\overline{C5b,6,7}$) zu einem geringeren chemotaktischen Reiz und einer reduzierten Histaminausschüttung führen. Dafür spräche die fehlende Hautreaktion nach intradermaler Injektion von $\overline{C1s}$ (15). Über einen kompensatorisch vermehrt in Anspruch genommenen Properdinweg könnte die Verminderung von Faktor B erklärt werden. Andererseits ließe sich die Erhöhung der Faktor-B-Konzentration ähnlich erklären. Das vermindert gebildete C3b-Fragment könnte nämlich einen reduzierten Katabolismus des Faktors B nach sich ziehen.

4.4.4.2 C3-Hyperkatabolismus vom Typ I (C3b-Inaktivator-mangel)

Dieser Defekt beruht auf einem Mangel des C3b-Inaktivators, der das regulierende Protein am Übergang des Properdinweges und des klassischen Aktivierungsweges zu der gemeinsamen Endstrecke darstellt. Eine modifizierte Abbildung nach Alper und Rosen (17) bzw. Ziegler u. a. (727) soll die Bedeutung des C3b-Inaktivators zeigen.

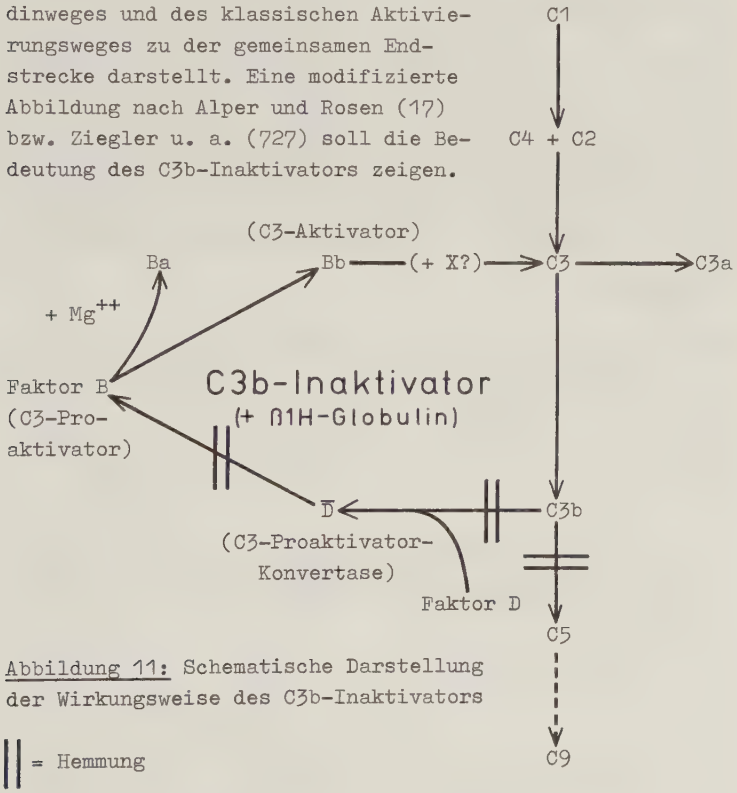


Abbildung 11: Schematische Darstellung der Wirkungsweise des C3b-Inaktivators

|| = Hemmung

Die 1970 von Alper u. a. (13) vorgestellte Krankengeschichte eines Patienten mit einer lebenslang erhöhten Infektionsanfälligkeit war durch den reduzierten C3-Spiegel gekennzeichnet (unter 1/3 der Norm; immunchemisch gemessen; s. 17), der zu etwa 3/4 aus dem inaktiven Konversionsprodukt C3b bestand. Das funktionell aktive C3 betrug daher nur 7 bis 8 mg/100 ml (normal: 120 - 160 mg/100 ml). Die bakte-

rizide, chemotaktische und phagocytotische Aktivität war stark abgeschwächt. Da die anderen Komplementfaktoren unauffällig waren, könnte ein möglicher Bypass das C3 umgehen und die spät agierenden Komplementfaktoren (C5 - C9) aktivieren.

Abramson u. a. (4) konnten 1971 als Grundlage des Defektes den fehlenden C3b-Inaktivator identifizieren, der identisch mit dem bereits bekannten KAF ist (Konglutinin aktivierender Faktor). Es zeigte sich, daß der C3b-Inaktivator auch eine Inhibitorfunktion im Properdinweg besitzt (18/370). Die C3b-Inaktivatorkonzentration im Serum eines Patienten betrug unter 0,01 % der Norm; die Heterozygoten besaßen verringerte Konzentrationen (38 - 52 %). Der Faktor B (C3-Proaktivator, GBG) wurde in einer Konzentration von weniger als 0,25 mg/100 ml nachgewiesen (normal: etwa 20 mg/100 ml).

Die gefundenen Resultate lassen den C3b-Inaktivatormangel als eindeutige Ursache erkennen. Durch den ungehemmten Katabolismus, der etwa auf das 5-fache erhöht ist (17), sinkt die C3-Konzentration ab. Das im überschießenden Maße anfallende C3b-Fragment führt zu einer Aktivierung des Properdinweges. Dadurch und durch die fehlende Hemmung innerhalb des Properdinweges kommt es zum verstärkten Abbau des Faktors B. Die beim C3-Hyperkatabolismus vermehrte Bildung des Anaphylatoxins C3a führt zu einer massiven Histaminurie.

Die Infusion von weniger als 10 mg eines gereinigten C3b-Inaktivators führte zu einer Normalisierung der pathologischen Befunde und bestätigte damit die Pathogenese dieses autosomal rezessiv vererbten Defektes (727). Als Dauertherapie ist eine regelmäßige Plasmasubstitution zu erwägen.

4.4.4.3 C3-Hyperkatabolismus vom Typ II

Bei diesem Defekt ist es fraglich, ob er angeboren oder erworben ist. Die einzige, bisher beschriebene Patientin litt seit dem 4. Lebensjahr unter häufigen Infektionen, insbesondere des Respirationstraktes (14). Gleichzeitig litt die Patientin an einer partiellen Lipodystrophie.

Bis auf den verminderten C3-Spiegel wurden keine Veränderungen der Komplement- oder Properdinfaktoren - einschließlich des Faktors B - gefunden. Die hämolytische Gesamtaktivität des Komplements (CH_{50}) betrug zwischen 20 und 60 % (14/17), die C3-Serumkonzentration lediglich 7 mg/100 ml (5 % der Norm). Vom C3 konnte die Hälfte als inaktives $C3_i$-Fragment immunelektrophoretisch identifiziert werden.

Als Ursache der verminderten C3-Serumkonzentration fanden Alper u. a. (16) eine reduzierte Syntheserate, eine erhöhte Katabolisierungsrate und eine gesteigerte Extravasation von C3. Ein Mg^{++}-abhängiges, proteolytisches Enzym (C3ase) spaltete das C3 in die Fragmente C3c und C3d. Es handelte sich dabei um ein hitzelabiles β-Pseudoglobulin mit einer Sedimentationskonstanten von 6 S.

Die beiden Fragmente C3c und C3d könnten über einen Rückkoppelungsmechanismus die C3-Synthese hemmen. Möglicherweise repräsentiert die C3ase einen zusätzlichen Aktivierungsweg für C3, oder aber der Defekt liegt im Properdinweg begründet, ist aber durch die vorgenommenen Messungen der Properdinfaktoren nicht erkennbar.

Vom Typ I des C3-Hyperkatabolismus unterscheidet sich der Typ II durch den vorhandenen C3b-Inaktivator. Außerdem tritt keine Histaminurie auf, da wahrscheinlich das Enzym (C3ase) keine erhöhten C3a-Fragmentspiegel (Anaphylatoxin) bildet. Beim Typ I zirkuliert vermehrt C3b, beim Typ II vermehrt C3c im Serum.

Die Typen I und II des C3-Hyperkatabolismus werden im folgenden tabellarisch gegenübergestellt:

	Typ I	Typ II
Verminderte C3-Serumkonzentration	+	+
Erhöhte Infektionsneigung	+	+
C3b-Inaktivator in normaler Konzentration vorhanden	-	+
Faktor B in normaler Konzentration vorhanden	-	+
Konversion von C3b zu C3c und C3d	-	+
In-vitro beschleunigte C3-Spaltung	-	+
Histaminurie	+	-

+ = ja
- = nein

4.4.5 C5-Defekte

Neben einem C5-Mangel mit stark erniedrigter Serumkonzentration wurde eine C5-Dysfunktion mit normaler C5-Konzentration beschrieben.

4.4.5.1 C5-Mangel

Der von Rosenfeld u. a. (550/551/552) beschriebene, familiäre C5-Mangel einer Patientin wurde von einem visceralen Lupus erythematodes und häufigen, bakteriellen Infektionen (z. B. mit Streptokokkus pyogenes) begleitet. Eine zweite Patientin war klinisch unauffällig.

Snyderman u. a. (608) fanden in einer Familie 3 Patienten mit einem C5-Mangel. Eine der Patientinnen entwickelte nach einer unauffälligen Jugend neun Episoden einer disseminierten Gonokokkeninfektion (s. auch Literaturstelle 513). Die anderen beiden Patientinnen waren klinisch gesund. Anzeichen einer Kollagenose fanden sich bei den 3 Frauen nicht.

Möglicherweise ist der Vererbungsmodus autosomal rezessiv. Zum HLA-System besteht keine Beziehung (608).

Im folgenden werden die von Rosenfeld u. a. erhobenen Befunde aufgezählt: Neben einer fehlenden hämolytischen Gesamtaktivität (CH_{50}) des Patientenserums war der 5. Komplementfaktor nicht nachweisbar (unter 0,01 %). Die anderen Komplementfaktoren zeigten sich bis auf C1, C4, C2 und C3 unverändert. Während der Remissionen des Lupus erythematodes waren die Aktivitäten dieser Faktoren annähernd normal, fielen aber während eines erneuten Schubes wieder ab (C4 und C3 auf etwa 1/3 (551)). Die gesunde Patientin besaß eine höhere C5-Aktivität (etwa 1 - 2 %). Ihre anderen Komplementfaktoren waren in normaler Konzentration vorhanden. Bei dieser Patientin betrug die hämolytische Gesamtaktivität (CH_{50}) etwa ein Drittel der Norm.

Die Patientin mit der Symptomatik eines Lupus erythematodes und einer zehnjährigen Nephritisvorgeschichte scheint durch den C5-Mangel in dem Schweregrad ihrer Nierenveränderungen relativ geschützt gewesen zu sein, da ihre renalen Funktionen verhältnismäßig nur gering gestört waren.

Bei Untersuchungen mit aggregiertem IgG und mit bakteriellen Endotoxinen hatte das Patientenserum eine auf ein Drittel abgeschwächte Fähigkeit, chemotaktische Faktoren freizusetzen (550). Dagegen war die opsonisierende Kapazität des Serums normal oder sogar leicht erhöht, ebenso das intrazelluläre Abtöten von Staphylokokken. In Abhängigkeit von der C5-Aktivität des Mangelserums war die cytolytische Aktivität gegen Salmonellen vermindert (auf 80 % der Kontrolle) oder fehlte vollkommen.

Snyderman u. a. (608) erhoben ähnliche Ergebnisse. Weder nach Aktivierung des klassischen noch nach der des alternativen Weges konnte eine chemotaktische Aktivität der neutrophilen Granulocyten der Patientin beobachtet werden. Hingegen reagierten diese bei Verwendung von Kontrollserum normal. Von den anderen Komplementfaktoren waren lediglich die C1r- und C1s-Spiegel auf etwa die Hälfte reduziert. Die bakteriolytische Fähigkeit der Patientenseren zeigte eine anomal langsame Bakterienabtötungsrate für E. coli. Nach zweistündiger Inkubation trat allerdings eine vollständige Lyse der Keime ein.

Die verminderte chemotaktische Aktivität ist durch die Reduzierung des C5a-Fragmentes und des $\overline{C5b,6,7}$-Komplexes zu erklären. Da die Opsonisierung von Hefezellen und Candidapilzen unauffällig verlief, ist wahrscheinlich das C5-Peptid für die Opsonisierung und die folgende Ingestion nicht unbedingt notwendig. Möglicherweise können die Immunglobuline als hitzestabile Opsonine den Komplementdefekt kompensieren. Der Ausfall der cytolytischen Aktivität beweist die diesbezügliche Wichtigkeit des C5-Schrittes. Die klinische Symptomlosigkeit einiger Patienten kann durch eine hohe Effektivität des noch vorhandenen 5. Komplementfaktors erklärt werden.

4.4.5.2 Opsonisierungsdefekt mit C5-Dysfunktion (Seborrhoisches Ekzem Leiner)

1968 berichteten Miller u. a. (447) über einen plasmagebundenen Defekt der Opsonisierungsfähigkeit eines drei Monate alten Säuglings mit Ekzem, fehlendem Gedeihen und diarrhoeischen Episoden seit der 2. Lebenswoche. Später manifestierten sich zahlreiche bakterielle Infektionen. Die Immunglobulinspiegel und die bakterizide Aktivität des Patientenserums waren unauffällig. Dagegen zeigte sich eine auf etwa ein Drittel der Norm reduzierte Opsonisierungsfähigkeit für Hefezellpartikel und für Staphylokokkus aureus.

Zwei Jahre später - also 1970 - glaubten Miller u. a. (444) als Ursache für den Defekt eine C5-Dysfunktion nachweisen zu können. Die Gabe von gereinigtem C5 soll im Gegensatz zum Serum einer Maus mit C5-Mangel dem Patientenserum die normale Opsonisierungsfähigkeit zurückgegeben haben. Bei der radialen Immundiffusion wurde eine normale C5-Konzentration ohne immunchemische Abweichungen vom normalen C5-Molekül gefunden. Anders als die nicht verminderte hämolytische Gesamtaktivität (CH_{50}) soll die hämolytische Aktivität des C5 bei den betroffenen Patienten reduziert gewesen sein. Durch Frischplasmainfusionen konnte eine effektive Therapie eingeleitet werden.

Weitere Fälle wurden 1972 von Jacobs und Miller (318) beschrieben. Wieder waren die Symptome in den ersten Lebensmonaten aufgetreten. Die Immunglobulinspiegel eines 7 Wochen alten Patienten entsprachen dem Lebensalter. Auch hier wurde ein ganz spezieller Opsonisierungsdefekt gefunden, nämlich für Hefezellen und z. B. nicht für menschliche Erythrocyten der Blutgruppe O. Im Gegensatz zur ersten Fallbeschreibung war diesmal keine reduzierte chemotaktische Aktivität nachweisbar. Die Autoren glauben, daß die Symptome der Patienten der beiden Veröffentlichungen dem von Leiner (388) beschriebenen Krankheitsbild zuzuordnen sind. Dieses Syndrom ist charakterisiert durch eine gene-

ralisierte, seborrhoische Dermatitis, kaum beeinflußbare Diarrhoen, rezidivierende lokale und systemische Infektionen, besonders durch gramnegative Erreger, sowie durch einen merklichen Kräfteverfall mit Dystrophie (443).

Versuche, Unterschiede der 4. Komplementkomponente von Patienten und Normalpersonen aufzudecken, führten lediglich zu funktionellen Differenzen (471). Die hämolytische Funktion des C5 wich im Gegensatz zu früheren Beobachtungen nicht mehr von der Funktion normaler C5-Moleküle ab. Verschiedene Teste über die klassische Komplementaktivierung ergaben unauffällige Resultate.

Der dritte Bericht (587) gab neben bereits beschriebenen Symptomen eine wahrscheinlich sekundär entstandene, massive histiocytäre Infiltration an. Daneben wurde ein verkleinerter Thymus beobachtet.

Soothill und Harvey (611) beschrieben bei 11 von 43 untersuchten Kindern mit ungeklärter Infektionsanfälligkeit eine Störung der Hefezellopsonisierung. Bei 6 von 9 Müttern dieser Kinder beiderlei Geschlechts wurde eine ähnliche Störung diagnostiziert. Die defekte Funktion konnte durch normales Frischplasma korrigiert werden. Allerdings reichte dafür bereits eine solch geringe Menge aus, daß nach Ansicht der Autoren Plasmafaktoren alleine die normalisierte Funktion nicht erklären können.

Die hauptsächlich durch Staphylokokken hervorgerufenen Infektionen betrafen vor allem den Respirationstrakt und die Haut. Nach Soothill und Harvey (611) könnten Opsonisierungsdefekte auch mit häufigen Infektionen und ohne Dermatitiden bzw. Diarrhoen kombiniert sein. Die Verfasser sind der Auffassung, daß sich der zugrundeliegende Defekt im Properdinweg befindet. Möglicherweise sei der Properdinweg für die Immunabwehr speziell in der Periode der physiologischen Hypogammaglobulinämie wichtig, also in der Zeit, in der die von der Mutter diaplazentar übertragenen Immunglobuline abgebaut und die eigenen Immunglobuline erst langsam aufgebaut werden. Dafür spräche auch, daß immer

nur Säuglinge und Kleinkinder und nie erwachsene Verwandte klinische Symptome entwickelten, obwohl sie einen ähnlichen Opsonisierungsdefekt besaßen. Zum anderen zeigte sich beim 1974 erstmals beschriebenen C5-Mangel (550/551/552; s. auch Seite 220), daß die Opsonisierungsfähigkeit der Patientenseren normal oder sogar erhöht ist.

Weiterführende Untersuchungen von Soothill und Harvey (612) bestätigen diese Annahme, da die Aktivierung der nachfolgenden Komplementkomponenten über zwei verschiedenartige Aktivatoren des Properdinweges, nämlich durch Inulin und Endotoxin, bei den Seren der durch ihren Opsonisierungsdefekt auffälligen Personen zu einer signifikant geringeren Komplementaktivierung und damit zu einem geringeren Komplementverbrauch führte.

Die meisten Kinder und alle erwachsenen Patienten waren bei guter Gesundheit. Dies könnte dadurch erklärt werden, daß der Defekt im alternativen Weg durch eine Aktivierung über den klassischen Weg kompensiert wird, sodaß keine klinischen Symptome auftreten.

Eine vierte Beschreibung von Patienten mit Opsonisierungsdefekt durch Evans u. a. (190) ergab zwar einen C5-Defekt, der jedoch nicht als alleinige Ursache der Störung angesehen wurde. Die beiden Patienten besaßen zusätzlich eine Dys- bzw. Hypogammaglobulinämie. Frischplasmainfusionen führten nur zu einer teilweisen Normalisierung der Opsonisierungsfähigkeit. Evans u. a. (190) meinen, daß zu dem Opsonisierungsdefekt weitere Immunstörungen kommen müßten, um zu einer klinischen Symptomatik zu führen. Bei Kindern sei die physiologische Hypogammaglobulinämie bereits als latente Immunstörung aufzufassen. Bei zusätzlichen Veränderungen der Immunität, wie diesem Opsonisierungsdefekt, käme es dann zu unterschiedlich ausgeprägten Erscheinungen. Reziprok zum Anstieg der Immunglobulinkonzentrationen verhielten sich die klinischen Befunde. Andererseits müßten dann Frischplasmainfusionen - und damit Gammaglobulingaben - zu einer Remission führen. Dies war aber nicht immer der Fall. Die beobachteten Diarrhoen könnten durch den Protein-

verlust einen weiteren Immunglobulinmangel und damit eine Verschlechterung des Zustandes hervorrufen.

Der Erbgang ist unklar. Bei der Untersuchung von Soothill und Harvey (611) waren von den Eltern der betroffenen Kinder beiderlei Geschlechts ausschließlich die Mütter von einem ähnlichen Defekt betroffen. Dies könnte einen dominanten Erbgang vermuten lassen.

4.4.6 C6-Mangel

Leddy u. a. (383) beschrieben 1974 den C6-Mangel einer Patientin mit gutem Allgemeinzustand. Es fanden sich lediglich Anzeichen eines milden Raynaud-Phänomens. Die Bestimmung der hämolytischen Gesamtaktivität (CH_{50}) ergab einen Wert von unter 5 % der Norm. Bis auf den C6-Faktor waren alle anderen Komplementfaktoren unauffällig. Im Gegensatz zur normalen chemotaktischen Aktivität war eine bakterizide Wirkung des C6-Mangelserums nicht nachweisbar.

Lim u. a. (398) stellten einen Patienten mit C6-Mangel vor, der unter rezidivierenden Meningokokkenmeningitiden litt. Auch hier war die chemotaktische Aktivität sowie die Opsonisierungsfähigkeit ungestört, eine bakterizide Wirkung des Patientenserums ließ sich dagegen nicht nachweisen.

Von den vier Patienten, über die Delâge u. a. (165) berichteten, waren zwei gesund. Bei den anderen beiden wurde eine chronische Brucellose bzw. eine Toxoplasmose diagnostiziert. Eine der gesunden Patientinnen war homozygot für den C6-Mangel und gleichzeitig heterozygot für einen C2-Mangel (etwa 1/2 der C2-Aktivität).

Durch die ausreichende Bildung der Fragmente C3a und C5a bleibt nach den Untersuchungsergebnissen das Fehlen des $\overline{C5b,6,7}$-Komplexes für die chemotaktische Aktivität ohne größere Bedeutung. Infektionen mit gramnegativen Erregern (Meningokokken, Gonokokken) scheinen bei Patienten mit C6-Mangel gehäuft vorzukommen (513).

Beim Kaninchen mit C6-Mangel kommen möglicherweise Blutgerinnungsstörungen vor. Gerinnungsuntersuchungen bei den Patienten zeigten jedoch keine Abweichung von der Norm (165/204/273/398).

Raum u. a. (534) fanden eine Beziehung zwischen dem C6-Mangel und dem HLA-Typ Aw 24, während andere Autoren keine Korrelation zum HLA-System nachweisen konnten (165/324/335/398).

Die heterozygoten Merkmalsträger mit partiellem C6-Mangel sind durch die Messung der hämolytischen Gesamtaktivität (CH_{50}) nicht eindeutig zu erkennen, da diese normal oder nahezu normal sein kann (165/383).

4.4.7 C7-Mangel

Der zuerst beobachtete Patient mit einem C7-Mangel war klinisch gesund (697). Andere Patienten mit C7-Mangel zeigten ein Raynaud-Phänomen bei gleichzeitiger Sklerodaktylie, Teleangiektasien und Ossifikationen der Membrana interossea (101) bzw. einen Morbus Bechterew. Eine erhöhte Infektionsanfälligkeit liegt außer für Meningo- und Gonokokken nicht vor (513). Bei einer wahrscheinlich autosomal rezessiven Vererbung besteht keine Beziehung des Komplementfaktormangels zum HLA-System (164).

Wie bei allen Komplementmangelzuständen ist die hämolytische Gesamtaktivität (CH_{50}), für deren Zustandekommen alle Faktoren beitragen, vermindert (auf 0 - 30 % (101/164/697)). Ebenso verhält es sich mit der C7-Aktivität (unter 3 %). Bei den Untersuchungen von Wellek und Opferkuch (697) war die Opsonisierung, die Immunadhärenz, die chemotaktische Aktivität und die Aktivierung des Properdinweges nicht beeinträchtigt. Eine bakterizide Aktivität des Mangelserums fehlte dagegen vollkommen. Die beiden Autoren beschrieben zusätzlich einen hitzestabilen, spezifischen C7-Inaktivator, der besonders bei geringen C7-Konzentrationen auffällig wurde (696/697).

Andere Faktoren - wie C3, C4, C5, Properdin oder der Faktor B - wurden in normaler Konzentration nachgewiesen. Boyer u. a. (101) fanden im Gegensatz zu Wellek und Opferkuch (697) eine defekte Opsonisierung von Hefepartikeln (2/3 des Normalen) und eine um mehr als 50 % reduzierte chemotaktische Aktivität des Mangelserums. Im Blutgerinnungssystem ergaben sich keine Besonderheiten.

Delâge u. a. (164) konnten um das Zwei- bis Dreifache erhöhte C8- und C9-Aktivitäten sowie eine im Normbereich befindliche opsonisierende Aktivität messen. Wie in der Untersuchung von Boyer u. a. (101) fanden auch Delâge u. a. (164) keinen Hinweis auf den von Wellek und Opferkuch (697) beschriebenen C7-Inaktivator. Dafür stellten sie zufällig

fest, daß ein Patient einen wahrscheinlich heterozygoten Defekt des 2. und 7. Komplementfaktors aufwies.

Die möglicherweise verminderte - aber doch noch in hohem Maße nachweisbare - opsonisierende und chemotaktische Aktivität läßt erkennen, daß die Wirkung des 7. Komplementfaktors für diese Vorgänge relativ belanglos ist.

Boyer u. a. (101) führen die reduzierte chemotaktische Aktivität auf den fehlenden $\overline{C5b,6,7}$-Komplex zurück. Das fehlende C7 soll im Vergleich zu C6 stärker zur chemotaktischen Eigenschaft des Komplexes beitragen, da bei Kaninchen mit C6- bzw. C7-Mangel ein hypothetisch gebildeter $\overline{C5b,7}$-Komplex eine wesentlich höhere Aktivität als ein $\overline{C5b,6}$-Komplex entfalten soll. Damit könnten diesbezügliche Differenzen zwischen C6- und C7-Mangelseren erklärt werden.

4.4.8 C8-Mangel

Petersen u. a. (512) schilderten 1976 einen homozygoten, autosomal rezessiv vererbten C8-Mangel bei einer Patientin mit mehreren disseminierten Gonokokkeninfektionen. Neben der nicht nachweisbaren hämolytischen Aktivität und der bei der radialen Immundiffusion fehlenden C8-Präzipitatbande war die C9-Konzentration vermindert. Tedesco und Bardare (645) konnten ebenfalls eine C9-Reduzierung bei einem Patienten mit C8-Mangel beobachten.

Die chemotaktische und phagocytotische Aktivität war im Gegensatz zu der erniedrigten bakteriziden Aktivität normal.

Jasin (321) sah eine Patientin mit komplettem C8-Mangel, die ein Lupus-erythematodes-ähnliches Erscheinungsbild bot. Alle anderen Komplementfaktoren - auch C9 - waren im Normbereich. Auch das Serum dieser Patientin zeigte eine abgeschwächte bakterizide Aktivität.

Wie bei anderen Patienten mit einem Mangel der spät agierenden Komplementfaktoren liegen auch beim C8-Mangel Hinweise auf eine erhöhte Infektionsrate mit Neisseria meningitidis und Neisseria gonorrhoeae vor (513). Möglicherweise beruht die Empfindlichkeit gegenüber den Kokken auf einer reduzierten oder fehlenden, komplementabhängigen Auflösung der Bakterienmembranen.

4.4.9 C9-Mangel

Lint u. a. (399) sahen eine 76-jährige Patientin, die in ihrer Anamnese keine ungewöhnliche Neigung zu Infektionen oder Anzeichen einer Nieren- oder Autoimmunerkrankung erkennen ließ. Die hämolytische Gesamtaktivität des Serums (CH_{50}) betrug 30 %, und funktionelle Teste zeigten eine auf weniger als 0,1 % der Kontrolle verringerte C9-Aktivität. C9-Antigene waren nicht nachweisbar. Die Faktoren C1q, C4, C3, C5, B und Properdin waren dagegen normal oder erhöht vorhanden.

Familienstudien ergaben einen autosomal rezessiven Erbgang, der nicht mit bestimmten HLA-A- oder -B-Allelen gekoppelt auftrat. Die komplementgebundene bakterizide Aktivität befand sich zwar zunächst in-vitro unterhalb der Norm, glich sich dieser aber nach verlängerten Inkubationszeiten an. Im Gegensatz zu den Mangelzuständen der anderen Komplementfaktoren (C1 - C8) war die ebenfalls komplementgebundene Hämolyse vergleichsweise nur wenig reduziert.

4.4.10 Kombinierte Defekte im Komplementsystem

Bisher ist ein von Lachmann u. a. (368/369) beschriebener, gemeinsamer Defekt der Faktoren C6 und C7 bekanntgeworden. Daneben wurde über einen C6-Mangel mit verminderter C2-Konzentration (165) und über einen Patienten mit etwa halbierten C7- und C2-Serumkonzentrationen (164) berichtet (s. Seite 225 bzw. Seite 228).

Bei dem Patienten von Lachmann u. a. (368/369) zeigten sich funktionell verminderte C6- (1 - 5 %) und C7-Faktoren (3 - 9 %). Irgendwelche klinischen Erscheinungen als Ausdruck der Defekte waren nicht erkennbar. Alle Kinder des Patienten besaßen etwa 50 % der normalen C6- und C7-Aktivitäten. Während sich das vorhandene C7 immunchemisch normal verhielt, fehlten dem Patienten-C6 bestimmte Antigendeterminanten. Das Molekulargewicht des 6. Komplementfaktors war darüber hinaus um etwa 30.000 Dalton vermindert.

Möglicherweise liegen die Strukturgene des 6. und 7. Komplementfaktors nahe beieinander. Durch eine Mutation des C6-Loci könnte nicht nur die C6-Synthese gestört werden, sondern es könnte darüber hinaus auch eine Hemmung der C7-Produktion erfolgen. Die Möglichkeit, daß das atypische C6 einen Hyperkatabolismus der C6- und C7-Moleküle bedingt, kann ebenfalls nicht ausgeschlossen werden.

4.4.11 Störungen im Properdinweg

Neben dem C3b-Inaktivatordefekt (s. S. 215), der auch in die Regulation der alternativen Komplementaktivierung eingreift, ist ein Fall mit angeborenem Properdinmangel publiziert worden. Da nicht nur die Konzentrationen der Immunglobuline, sondern auch die der Komplementfaktoren und der Faktoren des Properdinweges bei der Geburt noch nicht die endgültigen Werte erreicht haben (197), kann sich eine Störung in einem der Systeme besonders folgenschwer auswirken. Mit der Ausreifung der nicht betroffenen Systeme tritt dann möglicherweise eine Remission der klinischen Symptome ein. Diese theoretischen Vorstellungen wurden bei dem beobachteten Properdinmangel bestätigt:

Neu u. a. (465) sahen ein Kind, bei dem das Karyogramm das Mosaik 46, XY/46, XY, 21q- zeigte. Es fehlte also der lange Arm des Chromosoms 21 (Antimongolismus). Das Kind war vom äußeren Erscheinungsbild her unauffällig. Eine Woche nach der Geburt entwickelte es eine Pneumonie bei gleichzeitiger Neutropenie (100 - 180 Neutrophile/mm^3). Obwohl andere Infektionen folgten, erhöhten sich die Neutrophilenzahlen nicht. Die Immunglobulinspiegel entsprachen dem Lebensalter. Bei der radialen Immundiffusion konnte nur ein verminderter Properdingehalt des Serums gemessen werden (29 - 44 % der altersentsprechenden Norm; gemessen über einen Zeitraum von 11 Monaten). Außerdem trat ein vorübergehender Defekt in der zellgebundenen Immunität auf. Nach 6 Monaten besserte sich das Befinden des Kindes bei gleichzeitigem, spontanem Verschwinden der Neutropenie. Trotz der weiterhin niedrigen Properdinspiegel wurden keine ungewöhnlichen Infektionen mehr beobachtet.

Ob eine Beziehung zwischen dem Properdinmangel und der Chromosomenaberration besteht, ist fraglich. Die Infektionsanfälligkeit entstand evtl. durch den Defekt in der Komplementaktivierung, der dann später durch die Ausreifung des immunologischen Systems überdeckt wurde. Möglich ist allerdings auch, daß der Properdinmangel nur zweitran-

gig war und die Neutropenie bzw. deren Verschwinden den klinischen Verlauf bestimmten.

Soothill und Harvey gaben eine weitere Störung an, da sie annehmen, daß der Opsonisierungsdefekt mit C5-Dysfunktion durch einen primären Defekt im Properdinweg bedingt ist (s. S. 221).

4.4.12 Zusammenstellung der Störungen im Komplementsystem

Tabelle 10: Tabellarische Übersicht über Störungen im Komplementsystem (soweit untersucht)

Betroffener Faktor	CH_{50} der Gesamtaktivität	Serumkonzentration	Auswirkung auf andere Faktoren	Chemotaxis	Opsonisierung	Ingestion	Bakterizidie	HLA-Zuordnung	Vererbung (+)	Klinik
C1q a) als Begleiterscheinung b) isolierter Defekt	a) ↓ b) ↓↓	↓ ↓↓	C1r n – ↑; C1s n – ↑						3	Begleiterscheinung bei anderen Immundefekten; Glomerulonephritis
C1r	↓↓	↓	C1s ↓; C4 ↑; C1-Inh ↑ C3 und C5 – C9 n – ↑				↓		1	
C1s	↓↓	↓↓	C1q n (– ↓); C1r n – ↓ C1-Inh ↑ (?); C2 ↑ C4 ↑							Lupus-Erythematodes-ähnlich; Lupus Erythematodes
C1-Inhibitor		a) ↓ b) n – ↑	C2 ↓; C4 ↓; $\overline{C1s}$ ↑						2	Hereditäres angioneurotisches Ödem

(+) 1 = autosomal rezessiv
2 = autosomal dominant
3 = nach dem jeweiligen Grunddefekt (?)

n = normal
↓ = leichte bis mittelgradige Reduzierung
↓↓ = starke Reduzierung bis völliges Fehlen
↑ = Erhöhung

Fortsetzung der Tabelle 10

Betroffener Faktor	CH_{50} der Gesamtaktivität	Serumkonzentration	Auswirkung auf andere Faktoren	Chemotaxis	Opsonisierung	Ingestion	Bakterizidie	HLA-Zuordnung	Vererbung	Klinik
C4	↓↓	↓↓	C1, C2 und C3 n – ↓; Faktor B n (– ↓)	(↓)				+	1	Lupus Erythematodes; L.-E.-ähnlich
C2	↓↓	↓↓	Faktor B n – ↓	n – ↓			n – ↓	+	1	Lupus Erythematodes; anaphylaktoide Purpura; Dermatomyositis
C3	↓↓	↓↓	Faktor B ↓ – n – ↑; C4 n – ↓	n – ↓	↓		↓		1	Pyogene Infektionen
C3b-Inaktivator	↓	↓↓	$C3b_i$ ↑; Faktor B ↓	↓	↓	↓	↓			Infektionen; Histaminurie
C3-Hyperkatabolismus Typ II	↓	↓↓	C3c ↑		↓		↓			

+ = HLA-Zuordnung vorhanden (s. entsprechendes Kapitel)

Fortsetzung der Tabelle 10

Betroffener Faktor	CH_{50} der Gesamtaktivität	Serumkonzentration	Auswirkung auf andere Faktoren	Chemotaxis	Opsonisierung	Ingestion	Bakterizidie	HLA-Zuordnung	Vererbung	Klinik
C5	↓ - ↓↓	↓↓	C1 n - ↓; C4 n (- ↓); C2 n (- ↓); C3 n (- ↓)	↓↓	n - ↓		n - ↓		1	Lupus Erythematodes; (+)
C5-Dysfunktion	n	n (quantitativ)		n - ↓	↓ (für Hefezellen)		n			Seborrh. Ekzem Leiner; Defekt im Properdinweg?
C6	↓↓	↓↓		n	n		↓		1	Raynaud-Phänomen; (+)
C7	↓ - ↓↓	↓↓	C8 (n -) ↑; C9 (n -) ↑	n (- ↓)	n (- ↓)		↓		1	Raynaud-Phänomen; (+)
C8	↓↓	↓↓	C9 n - ↓	n		n	↓	?	1	L.-E.-ähnlich; (+)
C9	↓	↓↓	n - ↑				n - ↓		1	
C6 + C7	↓↓	C6 ↓↓ C7 ↓ - ↓↓					↓		1	C6-Molekül verändert

(+) Infektionen mit gramnegativen Keimen (Meningokokken, Gonokokken; s. 513/608)

5 Sonstige Störungen

5.1 Immundefekt bei Milzagenesie oder -hypoplasie

Ivemark (316) beschrieb 1955 das nach ihm benannte Syndrom mit Milzagenesie bzw. rudimentärer Milz, Herz- und/oder Gefäßanomalien und Situs inversus der inneren Organe. Das Syndrom tritt in verschiedenen Ausprägungsgraden auf und wird durch eine zwischen dem 31. und 40. Schwangerschaftstag einwirkende Noxe verursacht. In der Weltliteratur sollen bis 1977 rund 300 bis 400 Fälle veröffentlicht worden sein (332). Majeski und Upsher (412) beobachteten in ihrem Autopsiematerial an der Universität von South Carolina eine Inzidenz von etwa 0,5 Promille (16 Fälle bei etwa 28.000 Autopsien).

Während Ivemark bei 5 beobachteten Meningitisfällen unter 66 Patienten noch an eine zufällige Begebenheit glaubte, steht heute fest, daß eine Milzagenesie oder -hypoplasie, ähnlich wie eine Splenektomie, zu häufigeren Infektionen führt. Waldmann u. a. (678) fanden unter 59 Patienten (7 mit kongenitaler Asplenie und 52 mit kongenitaler Asplenie plus Herz- bzw. Gefäßmißbildungen) 16 Patienten (27 %), bei denen eine Sepsis auftrat. 11 der betroffenen Patienten starben zum Teil innerhalb von 24 Stunden nach dem Auftreten der ersten Symptome. Einige davon zeigten Erscheinungen eines Waterhouse-Friderichsen-Syndroms.

Die von Waldman u. a. (678) beobachteten Patienten im Alter von weniger als 6 Monaten erkrankten an einer Sepsis durch Klebsiellen oder E. coli (bei 7 von 8 Patienten); bei den älteren Patienten dominierten als Erreger Pneumokokken oder Hämophilus influenzae (ebenfalls bei 7 von 8 Patienten). Nach dem 1. Lebensmonat sterben nach Waldman u. a. (678) jüngere und ältere Kinder mit Ivemark-Syndrom eher an Infektionen als an den Folgen ihrer Herz- oder Gefäßmißbildungen.

Okayasu (481) stellte in einer Übersicht über 32 Autopsien von Patienten mit Ivemark-Syndrom fest, daß multiple Lymphfollikel im Knochenmark der betroffenen Kinder - allerdings erst nach dem 1. Lebensjahr - vorkamen. Diese Follikel, die als mögliche Kompensation der Milzagenesie gewertet werden, sah er nie bei Säuglingen. Die Thymusdrüsen waren bis auf ein etwas verringertes Gewicht unauffällig. Im Gegensatz dazu zeigte das übrige lymphatische Gewebe eine Hyperplasie. Fünf der Kinder waren an Infektionen verstorben (Pneumonien, Sepsis, postoperative Infektion und Meningitis).

Kevy u. a. (344) untersuchten 1968 drei Geschwister mit Milzhypoplasie und beobachteten neben zahlreichen Infektionen (Sepsis, Pneumonien, Meningitiden usw.) eine normale Antikörpersynthese nach subkutaner Injektion verschiedener Antigene. Eine intravenöse Gabe von Hammelerythrocyten wurde im Vergleich zu gesunden Geschwistern von den Patienten mit einer geringeren Agglutination beantwortet. Die Strukturen des Thymus, der Lymphknoten und des Knochenmarks waren so wie die Leukocytenbeweglichkeit im Rebuck-Hautfenstertest normal.

Bisno (76) berichtete über ähnliche Beobachtungen und verglich die Befunde mit denen bei Sichelzellanämien, wobei die Patienten infolge ihrer funktionellen Milzagenesie ("Autosplenektomie") durch schwere Infektionen gefährdet sind. Sichelzellanämiepatienten (330) und Patienten ohne Milz sollen darüber hinaus einen vergleichbaren Defekt in der Funktion des Properdinweges besitzen.

Straus u. a. (637) sahen eine erwachsene Patientin mit Milzhypoplasie, die keine Infektionsneigung angab. Das immunologische System einschließlich des Komplementsystems war unauffällig. Die einzige Besonderheit bestand, wie bei den Patienten von Kevy u. a. (siehe oben (344)), in der inadäquaten Antikörperproduktion nach intravenöser Injektion von Hammelerythrocyten.

Die Milz besitzt zwei Hauptaufgaben innerhalb der Immunabwehr. Einmal hat sie die Aufgabe, durch ihre mononukleären

Zellen (Makrophagen) das vorbeiströmende Blut von Bakterien und anderen abzubauenden Zellen oder Partikeln zu säubern. Bei fehlender oder zu geringer Antikörperbildung ist die Milz das primäre Organ der Bakterienphagocytose (182). Zum anderen fällt der Milz die Aufgabe der Antikörperproduktion zu, wenn das Antigen direkt in die Blutbahn eindringt (112). Daneben ist die Milz an der Tuftsinaktivierung beteiligt (vgl. Seite 188).

Die Milz reift normalerweise erst innerhalb des ersten Lebensjahres aus; unmittelbar nach der Geburt sind nur wenige und primitive Lymphfollikel ohne Keimzentren nachweisbar. Bei neugeborenen Ratten beträgt die phagocytotische Kapazität der Milz nur ein Siebtel der Werte älterer Tiere (498).

Die Ausbreitung der Erreger auf dem Blutweg wird bei der Milzagenesie bzw. -hypoplasie durch die fehlende oder abgeschwächte Antikörperbildung und Klärfunktion des Organs begünstigt. Wie weit eine Abschwächung der Phagocytosefähigkeit der Granulocyten durch den Ausfall des Tuftsins eine Rolle spielt, ist unklar.

Hinweise auf das Vorliegen eines reduzierten Organs erhält man in der Regel durch das konstante Auftauchen von Howell-Jolly-Körperchen oder Heinz'schen Innenkörpern in den Erythrocyten des Blutausstriches (215). Bei der erwachsenen Patientin von Straus u. a. (637) waren allerdings im Gegensatz zu dieser üblicherweise möglichen Beobachtung keine Howell-Jolly-Körperchen sichtbar. Eine Milzszintigraphie z. B. mit ^{99m}Tc- oder ^{51}Cr-markierten Patientenerythrocyten kann den Verdacht bestätigen.

Waldman u. a. (siehe oben (678)) empfahlen für ihre Patientengruppe (Asplenie, Ivemark-Syndrom) eine Antibiotikaprophylaxe (Amoxycillin, Penicillin), die ab dem dritten Lebensmonat begonnen und kontinuierlich beibehalten werden soll. Eine Immunisierung gegen spezifische Pneumokokkenantigene halten die Autoren für unzureichend, da andere

Erreger oder andere Pneumokokkenserotypen auftreten können. Außerdem ist ein Immunisierungsversuch riskant, da der immunologische Hintergrund der Milzagenesie noch nicht sicher geklärt ist.

5.2 Alpha-1-Antitrypsinmangel

Der menschliche Organismus besitzt mehrere Proteinase-Inhibitor-Systeme (Pi-Systeme), wie z. B. das Alpha-1-Antitrypsin (α_1-AT), das Alpha-1-Antichymotrypsin, den Inter-alpha-Trypsininhibitor oder das Alpha-2-Makroglobulin. Das in der Leber synthetisierte α_1-AT trägt 90 % der Proteinaseinhibitorfunktion des menschlichen Serums. Dieses Glykoprotein mit einem Kohlehydratanteil von 12,4 %, einem Molekulargewicht von 54.000 Dalton, einer Sedimentationskonstanten von 3,4 S und einer elektrophoretischen α_1-Mobilität hemmt neben Trypsin auch bakterielle Enzyme, Hautkollagenasen, Chymotrypsin, Plasmin, Thrombin und Kallikrein. Die durchschnittliche Serumkonzentration beträgt etwa 250 mg/100 ml, das entspricht einer Trypsininhibitorkapazität von etwa 1.500 bis 1.900 IU/l (191/389).

Der α_1-AT-Mangel kann den Immunstörungen zugerechnet werden, da er zu einem anomalen Entzündungsprozeß prädisponiert. Zum einen reagiert der Organismus infolge einer gesteigerten chemotaktischen Aktivität des Serums (siehe unten) mit einer verstärkten Entzündungsreaktion, zum anderen bleiben die bakteriellen und die - vor allem von den Granulocyten im Entzündungsgebiet freigesetzten - Proteinasen längere Zeit enzymatisch wirksam. Daraus resultiert eine das übliche Ausmaß übersteigende Gewebsschädigung.

Bei einem autosomal rezessiven Vererbungsgang existieren über 20 verschiedene Formen (Pi-Typen) mit unterschiedlicher elektrophoretischer Mobilität der α_1-AT-Moleküle (643). Normale α_1-AT-Serumspiegel finden sich beim häufigsten Typ Pi M (bis 97 % der Bevölkerung; 191). Die Typen Pi ZZ, Pi SZ, Pi Z0, Pi S0 und Pi 00 führen zum α_1-AT-Mangel. Bei der Untersuchung von 200.000 neugeborenen, schwedischen Kindern besaßen 120 den Typ Pi ZZ, 48 den Typ Pi SZ, 2 den Typ Pi Z0 und 1 Kind den Typ Pi S0 (643).

Laurell und Eriksson (376) beschrieben 1963 erstmalig einen α_1-AT-Mangel. Zunächst wurde der Zusammenhang zwischen dem α_1-AT-Mangel und dem Auftreten eines Lungenemphysems er-

kannt (185/632), das allerdings meist erst im Erwachsenenalter und nur sehr selten bereits im Kindesalter auftritt. Neben Lebererkrankungen, auf die unten eingegangen wird, wurden noch gehäuft chronische, obstruktive Atemwegserkrankungen (evtl. mit Cor pulmonale; 632), Glomerulonephritiden sowie im Erwachsenenalter Leberzellkarzinome und Magen- oder Duodenalgeschwüre beobachtet (492).

In der Untersuchung der schwedischen Kinder (siehe oben/643) besaß etwa jedes 1 000. Kind einen α_1-AT-Mangel. 14 der 122 betroffenen Kinder mit dem Typ Pi Z zeigten nach der Geburt einen verlängerten Stauungsikterus. Die Hälfte von diesen 14 Kindern war für die Schwangerschaftsdauer und das Lebensalter zu klein. In den schwereren Fällen wurden die Kinder dystroph und boten das Bild eines cholestatischen Ikterus. Die Serumbilirubinwerte normalisierten sich innerhalb von vier Monaten. Weitere 8 Kinder zeigten eine Hepato- oder Splenomegalie sowie eine fehlende Gewichtszunahme. Bei 149 klinisch unauffälligen Kindern mit dem α_1-AT-Typ Pi Z oder Pi SZ wurde oft, wie bei den klinisch auffälligen Kindern, eine erhöhte Bilirubinserumkonzentration gemessen (normal: 1 mg Gesamtbilirubin je 100 ml Serum bei 2 bis 6 Monate alten Säuglingen). Daneben fanden sich auch erhöhte Aktivitäten der Serum-γ-Glutamyl-Transpeptidase (γGT) und der Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT). Die Normalwerte bei Säuglingen betragen für γGT bis 60 IU/l und für SGPT bis 28 IU/l.

Viele der Kinder mit dem α_1-AT-Typ Pi SZ besaßen eine α_1-AT-Serumkonzentration von mehr als 40 % der Norm. Kinder mit dem Typ Pi Z lagen mit ihrem Serumspiegel um 20 %. Nur in 7 % der Fälle mit dem Typ Pi Z trat ein verlängerter, schwerer Stauungsikterus mit klinischen Symptomen auf. Dabei fiel eine bisher nicht erklärbare Geschlechtsverteilung von 2 : 1 Jungen zu Mädchen auf (643).

Nach Osswald u. a. (492) ist das Auftreten eines in der Hämatoxylin-Eosin-Färbung hellbraunen, feinkörnigen Pigmentes vor allem in den portalfeldnahen Hepatocyten das gemeinsame histologische Merkmal des α_1-AT-Mangels. Die

Ablagerungen waren PAS-positiv, Amylase-resistent, rundlich und hatten einen Durchmesser von 3 bis 40 Mikrometer. Dabei soll es sich um α_1-AT-Aggregate handeln, die eine verringerte Kohlenhydratkomponente und keine Sialinsäure besäßen (643).

Bei 20 bis 30 % der homozygoten Merkmalsträger mit α_1-AT-Mangel manifestiert sich nach Osswald u. a. (492) im frühen Lebensalter eine letale Zirrhose, bei 50 bis 60 % ein Emphysem mit oder ohne Leberschädigung im frühen Erwachsenenalter und lediglich 10 bis 20 % sollen symptomlos bleiben.

Le Prévost u. a. (389) untersuchten 18 Kinder (2 Monate bis 11 Jahre alt) mit einem α_1-AT-Mangel und einer Hepatopathie. Sie sahen eine signifikante Erniedrigung der Serumkonzentrationen des 4. Komplementfaktors (C4; 5 - 68 %) sowie der Aktivität desselben (5 - 60 %). Zwischen den Serumspiegeln des Albumins oder der Blutgerinnungsfaktoren und der C4-Konzentration bestand keine Korrelation. Eine Erklärung dafür kann bisher nicht gegeben werden.

Ward und Talamo (688) glauben einen gleichzeitigen Mangel des Inaktivators der chemotaktischen Faktoren (CFI) nachweisen zu können. Bei ihren Untersuchungen an α_1-AT-Mangelseren war die Inhibitoraktivität auf die chemotaktischen Faktoren entweder vermindert oder sogar fehlend. Durch die ausbleibende Hemmung war die chemotaktische Aktivität des Serums zwei- bis dreimal höher als normal.

Die Autoren schließen die Möglichkeit nicht aus, daß durch die fehlende Hemmung der chemotaktischen Faktoren die Balance des Entzündungsprozesses gestört wird und durch die fehlende Kontrolle vermehrt Komplementfaktoren verbraucht werden sowie vermehrt Entzündungsvorgänge ablaufen. Die dabei aus den phagocytierenden Zellen freiwerdenden Enzyme (Proteinasen) könnten bei vermindertem α_1-AT nur teilweise inaktiviert werden und würden daher eine gewebeschädigende Wirkung entfalten können.

Bei reduziertem α_1-AT könnten aber auch schon normalerweise im Serum auftretende, proteolytische Enzyme nur zum Teil inaktiviert werden und direkt oder indirekt über Abbauprodukte hepatotoxisch wirken. Während der ersten Lebensmonate dürfte sich wegen der geringen Immunglobulinkonzentration die fehlende Schutzwirkung des α_1-AT's besonders nachteilig auswirken.

Zum Nachweis des α_1-AT-Mangels dient die Papier-, Agargel- oder Acetatfolienelektrophorese, in denen sich die Alpha-1-Globulin-Fraktion verkleinert darstellt. Bei der Immunelektrophorese fehlt die α_1-AT-Linie. Durch die Mancini-Technik (radiale Immundiffusion) oder die Bestimmung der Gesamttrypsin-Inhibitorkapazität läßt sich ein quantitativer Nachweis führen. Die Bestimmung der genetischen Variante (Pi-Typ) gelingt durch die zweidimensionale Immunelektrophorese.

Bisher gibt es nur eine symptomatische Therapie. Durch spezielle Antibiotika kann das Auftreten eines Lungenemphysems hinausgeschoben werden. Die Anwendung enzymatischer Mukolytika ist kontraindiziert (492). Unter Umständen sollte eine genetische Beratung erfolgen.

5.3 Angeborene Atransferrinämie

Das Transferrin ist ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von etwa 88.000 Dalton. Es wird hauptsächlich in der Leber synthetisiert. Mit seinen zwei Bindungsstellen hat es die Aufgabe, dreiwertige Eisenionen zu transportieren.

Dem Transferrin wird häufig eine bakteriostatische Eigenschaft zugesprochen. Diese soll dadurch zustande kommen, daß durch die Bindung der freien Eisenionen ein relativer Eisenmangel besteht und damit das für den Bakterienstoffwechsel lebensnotwendige freie Eisen in zu geringer Konzentration vorliegt. Die Virulenz einiger Bakterienstämme steigt mit wachsender Eisenaufnahme an. Andererseits soll nicht nur bei Vermehrung des freien Eisens, sondern auch bei einer Verminderung die Infektionsrate erhöht sein. Das Komplementsystem und die B-Lymphocyten werden vom Eisenmangel kaum oder nicht beeinflußt. Die Aktivität der T-Lymphocyten und der Granulocytenmyeloperoxidase - ein eisenhaltiges, lysosomales Enzym der Phagocytose - ist dagegen beim Eisenmangel abgeschwächt (Übersicht siehe Literaturstelle 59).

Die angeborene Atransferrinämie ist ausgesprochen selten. Durch Eiweißverluste erworbene Atransferrinämien sind dagegen nicht ganz so selten (272). Heilmeyer u. a. (271) beschrieben die angeborene Atransferrinämie bei einer siebenjährigen Patientin, die mit klinischen Zeichen des Herzversagens starb. Autoptisch fand sich im Herzmuskel eine massive Eisenablagerung. Außer dem Knochenmark und der Milz waren alle inneren Organe stark siderotisch.

Beide Eltern der Patientin besaßen verminderte Transferrinserumkonzentrationen (normal 250 - 400 mg/100 ml); während die Bestimmung bei der Patientin einen Wert von etwa 1 % der Norm ergab. Möglicherweise handelt es sich um einen rezessiven Erbgang. Antikörper gegen Transferrin konnten nicht nachgewiesen werden. Das Serumeisen der Patientin betrug 9 bis 14 µg/100 ml (normal 70 - 150 µg/100 ml).

Es wird zwar angegeben, daß im Verlauf der Krankheit häufiger Infektionen auftraten (Anginen, Sinusitis, Bronchitis, Enteritis), ob das Auftreten dieser Infekte aber mit der Atransferrinämie und dem verringerten Serumeisen zusammenhängt, ist fraglich. Eine verstärkte Infektionsneigung ist daher nicht gesichert.

6 Immunstörungen als Begleiterscheinung bei angeborenen Syndromen

6.1 Morbus Down (Mongolismus)

Bei Patienten mit Morbus Down findet man neben den Veränderungen am Skelett und am Herzen sowie der geistigen Retardierung eine erhöhte Neigung zu bakteriellen Infektionen und Malignomen (Leukämien). Des weiteren sind bei ihnen Autoantikörper und das Hepatitis-B-Antigen gehäuft nachweisbar (664), ohne daß das letztere durch vermehrte Bluttransfusionen erklärt werden könnte. Eine eindeutige Ursache für die Infektionsneigung ist bisher nicht gefunden worden. Inzwischen steht lediglich fest, daß sie nicht mit der sozialen Umgebung oder mangelnder Hygiene, etwa durch die geistige Retardierung bedingt, erklärt werden kann.

Messungen der Immunglobulinkonzentrationen ergaben, daß das IgG und IgA normal oder erhöht und das IgM normal oder erniedrigt sind (77/407/553). Dies dürfte aber nicht Grundlage der Infektionsempfindlichkeit, sondern eher Folge derselben sein. Immunisierungsversuche mit dem Bakteriophagen ØX 174 wurden mit einer normalen oder aber abgeschwächten bzw. verzögerten Antikörperproduktion beantwortet (407). Inwieweit Veränderungen der Leukocytenenzymspiegel oder der Proteinsynthese dabei eine Rolle spielen, ist unklar (vgl. Literaturstelle 307). Als Hauptursache des Immundefekts kommen Störungen der Phagocytose und Veränderungen im T-Zellsystem in Betracht.

Rosner u. a. (553) beobachteten einen leicht verminderten Phagocytose-Index und eine verminderte Adhäsivität der neutrophilen Granulocyten. Die Peroxidaseaktivität der Leukocyten war vergleichsweise normal. Eine Inkubation von Patientenleukocyten in Kontrollserum führte zu einer reduzierten chemotaktischen Beweglichkeit (s. auch Literatur-

stelle 77). Demgegenüber zeigte das Patientenserum aber einen normalen chemotaktischen Reiz für die Leukocyten Gesunder. Dies spricht für einen intrazellulären Defekt der Patientenleukocyten. Damit könnte die verkürzte Halbwertzeit der Leukocyten zusammenhängen (3,7 Stunden anstatt 6,6 Stunden (345)). Die ungerichtete Beweglichkeit der Patientenleukocyten ist nicht verändert.

Patienten aller Altersstufen besitzen eine signifikant herabgesetzte Anzahl an peripheren T-Lymphocyten (575/665). Die Lymphocytenzahl ist dementsprechend im peripheren Blut vermindert (394).

Untersuchungen von Schlesinger u. a. (575) bezüglich der Histopathologie der Thymusdrüse zeigten eine partielle T-Zellsystemstörung: Bei 13 obduzierten Fällen wurde neunmal eine schwere, dreimal eine milde und nur einmal keine Verminderung der Thymuslymphocytenzahl gefunden. Die Drüsenläppchen waren schmaler als normal, der interlobuläre Bindegewebsanteil verbreitert und die Grenzen zwischen Mark- und Rindenzone waren verwischt. Dazu zeigte sich eine Vermehrung und Vergrößerung der Hassall'schen Körperchen, die tubulär oder zystisch verändert waren. Diese Beobachtung wurde auch von Tamaoki und Hata (644) bestätigt, die eine signifikante Vergrößerung der Körperchen angaben (Durchmesser etwa 150 - 350 Mikrometer gegenüber etwa 50 - 150 Mikrometer). Des weiteren fanden Schlesinger u. a. (575), daß die vergrößerten Hassall'schen Körperchen häufig Zell- oder Kerntrümmer enthielten, oder daß sie verkalkt waren. Die Anzahl der Lymphocyten in der weißen Pulpa der Milz war extrem vermindert und die thymusabhängige, periarterioläre Scheide fehlte des öfteren.

Die Zusammenhänge zwischen der Degeneration der Hassall'schen Körperchen, dem vom Thymus gebildeten, humoralen Faktor (Thymosin) und der verminderten T-Lymphocytenzahl sind unklar. Möglich ist, daß durch die veränderten Hassall'schen Körperchen und über den verminderten Mediator Thymosin eine geringere Differenzierung von Vorläuferzellen zu den T-Lymphocyten stattfindet. Dies ist aber bisher nur hypothetisch auszusagen.

Auffallend ist noch, daß die Leukämien bei Patienten mit Morbus Down 3- bis 18-mal häufiger als in der Normalbevölkerung auftreten. Außerdem lassen sich Autoantikörper wesentlich häufiger finden. Diese Erscheinung ist kaum oder nicht altersabhängig. Ugazio u. a. (664) beobachteten, daß von 110 untersuchten Patienten 46 Autoantikörper gegen das Thyreoglobulin besaßen (41,8 % gegenüber 19,7 % in der Kontrolle). Selbst bei 33 Fällen in der Altersgruppe bis zu fünf Jahre waren 12 Patienten (36,3 %) davon betroffen, gegenüber einer einzigen Person (3,0 %) in der Kontrollgruppe. Das vermehrte und sehr frühe Auftreten von Autoantikörpern könnte durch einen Mangel oder einen Defekt der T-Suppressorzellen erklärt werden.

Da sich die gehäuften Infektionen nicht auf eine gemeinsame Ursache zurückführen lassen, bleibt die Therapie symptomatisch.

6.2 Zinsser-Engman-Cole-Syndrom (Kongenitale Dyskeratose)

Das sehr seltene und angeborene Zinsser-Engman-Cole-Syndrom (ZEC-Syndrom) äußert sich durch Hautveränderungen im Sinne einer Dyskeratose, Nageldystrophien, vermehrte Schweißproduktion der Handteller und Fußsohlen, ständiges Tränenträufeln infolge verschlossener Tränennasengänge und durch Leukoplakien der Zunge oder des harten Gaumens. Nach Alter u. a. (20) sind bis 1978 etwa 50 Patienten beschrieben worden, bei denen das Verhältnis der männlichen zu den weiblichen Personen 10 : 1 betrug. In etwa der Hälfte der beschriebenen Fälle trat - meist in der 2. oder 3. Lebensdekade - eine durch Knochenmarkshypoplasie bedingte Pancytopenie auf.

Ortega (490) beschrieb einen Patienten, der niedrige Immunglobulinspiegel und eine Thymusdysplasie besaß. Der Patient war bis zum vierten Lebensjahr unauffällig bzw. nicht in Behandlung. Dann wurde er mit den Zeichen einer peripheren Pancytopenie vorgestellt. Die Knochenmarkspunktion ergab den Befund einer hypoplastischen Anämie. Später trat zusätzlich eine Neutropenie auf. Eine erneute Knochenmarkspunktion zeigte eine spürbare Verminderung der Granulocytenvorläufer. Der Patient verstarb schließlich mit einer intraabdominellen Blutung.

Die gemessenen Immunglobulinkonzentrationen betrugen 1/4 bis 1/3 der Norm. Im peripheren Blut bestand keine Lymphopenie. Bei der Autopsie zeigte sich, daß die Lymphknoten und die Milz nur wenige kleine, gereifte Lymphocyten enthielten. Der Thymus wog annähernd 1 Gramm. Hassall'sche Körperchen fehlten, und die Lymphocytenzahl im Thymus war reduziert. Eine Läppchengliederung des Thymus war ebenso wie Primärfollikel in der Milz, die nur 2/3 des erwarteten Gewichtes besaß, nicht zu erkennen.

Ähnliche Befunde konnten Landing u. a. (375) erheben. Bei ihren Patienten fehlte ebenfalls die normale Thymusstruktur.

Die Autoren fanden keine Hassall'schen Körperchen und keine kortikomedulläre Abgrenzung der Thymusdrüse.

Ursache der hämatologischen und immunologischen Veränderungen könnte ein Stammzelldefekt sein, in dessen Folge der embryonale Thymus durch eine ausbleibende Lymphocyteneinwanderung keinen Ausreifungsreiz erhält.

Zu bemerken ist noch, daß beim Zinsser-Engman-Cole-Syndrom vermehrt epitheliale Geschwülste beobachtet werden (bei 8 von 50 Patienten (20)).

6.3 Bloom-Syndrom

Bloom beschrieb dieses Krankheitsbild 1954. Es ist charakterisiert durch ein teleangiektatisches Erythem des Gesichts, eine erhöhte Sonnenlichtempfindlichkeit, eine präund postnatale Größenretardierung sowie durch eine erhöhte Neigung zu Infektionen (bei etwa 1/3 der Patienten) und zu malignen Neubildungen. Ashkenazi-Juden sind von diesem Syndrom mit autosomal rezessivem Vererbungsmodus relativ häufiger betroffen.

Das durch eine Gefäßdilatation in der Unterhaut hervorgerufene Erythem entsteht innerhalb der ersten Lebensjahre und bevorzugt eine schmetterlingsförmige Region um die Nasenwurzel, die Nase selbst, die Wangen, die Ränder der Augenlider, die Lippen, die Stirn und die Ohren. Meist folgt die Exazerbation des Erythems einer intensiven Sonnenlichtbestrahlung.

Die Patienten sind bei der Geburt trotz ihrer Größen- und Gewichtsretardierung reif (small for date). Über Drüseninsuffizienzen liegen unterschiedliche Angaben vor (81/546: Übersichtsarbeit). Bei einer erkennbaren Wachstumsretardierung erreichen männliche Patienten im Erwachsenenalter eine Größe von über 130 cm und weibliche Patienten eine Größe über 120 cm. Der Umfang des dolichocephal geformten Kopfes liegt, ebenso wie die Körpergröße, in der Regel unterhalb der 3. Percentile.

Von der erhöhten Infektionsneigung, die mit zunehmendem Lebensalter zurückgeht, sind vor allem der Respirations- und der Gastrointestinaltrakt betroffen. Eine Bevorzugung bestimmter Erregerarten wurde nicht beobachtet.

Andere Begleiterscheinungen, wie Café-au-lait-Flecken, ichthyotische Hautveränderungen, Akanthosis nigricans, Hypertrichosen oder auch Klinodaktylien kommen mit unterschiedlicher Häufigkeit vor und können daher dem Syndrom nicht mit Sicherheit zugeordnet werden. Die geistige Entwicklung der Patienten ist in der Regel normal.

German (731) gab 1974 an, daß bei 8 von 50 bekannten Patienten, die die Kindheit überlebten, eine oder gleich mehrere maligne Neubildungen entstanden sind. Dabei wurden besonders häufig akute Leukämien beobachtet.

Die Serumkonzentrationen der Immunglobuline sind unterschiedlich verändert. Neben niedrigen IgM- oder niedrigen IgM- und IgG-Konzentrationen (310) sind auch verminderte IgA- und IgM-, verminderte IgG- oder verminderte IgA-, IgM- und IgG-Konzentrationen beschrieben worden (312).

Bei den Untersuchungen von Hütteroth u. a. (309/310) zeigten sich zwar zelluläre und humorale Antworten auf einen Antigenkontakt, die zellulären Reaktionen und die Antikörperbildung waren aber abgeschwächt. Nach PWM-Stimulation und in der gemischten Lymphocytenkultur (MLC) reagierten die Patientenleukocyten vergleichsweise gering. Auf Stimulation durch PHA erfolgte bei optimalen Dosierungen eine normale Lymphocytentransformation. Nach PWM-Stimulation war die Antikörpersynthese im Vergleich zu einer Kontrolle in allen untersuchten Klassen reduziert (IgG, IgM, IgA). Die Verteilung der B- und T-Lymphocyten im peripheren Blut und die Gesamtleukocytenzahl variierten innerhalb der Norm.

Als Besonderheit zeigte sich eine vermehrte Chromosomenbrüchigkeit. Dies und die Veränderungen an den lichtexponierten Hautarealen weisen eine Ähnlichkeit zur Ataxia teleangiectatica auf. Heterozygote Merkmalsträger des Bloom-Syndroms können möglicherweise durch ihre Chromosomenbrüchigkeit bzw. durch ihren defekten DNA-Reparaturmechanismus erkannt werden (312).

Die Pathogenese des Syndroms ist unklar.

6.4 Shwachman-Syndrom

(Syndrom mit kongenitaler Pankreasinsuffizienz, Knochenmarkshypoplasie einschließlich Neutropenie und anderen Symptomen)

Das Erscheinungsbild des 1964 von Shwachman u. a. (600) beschriebenen Syndroms ist gekennzeichnet durch eine angeborene Pankreasinsuffizienz des exokrinen Anteils, einer Knochenmarkshypoplasie mit Neutropenie, einem retardierten Körperwachstum und einer erhöhten Infektionsanfälligkeit. Bei der Untersuchung zeigt sich in typischen Fällen außerdem eine metaphysäre Chondrodysplasie (bei etwa 1/3 der Patienten), ein im Vergleich zum Lebensalter zurückgebliebenes Knochenalter, eine Diarrhoe, eine zeitweilige Thrombocytopenie, eine leichte bis mittelgradige Anämie oder eine Galaktosurie. Die Symptome können bereits im ersten Lebensjahr manifest werden. Im Gegensatz zur Mukoviszidose ist der Elektrolytgehalt des Schweißes normal.

Einige Patienten besaßen veränderte Immunglobulinspiegel in Form von IgM- oder IgA-Verminderungen bzw. nur in Spuren nachweisbarem IgA (104), leicht vermindertem IgA und IgM oder einer gleichzeitigen Reduzierung von IgG, IgA und IgM (172). Die Neutropenie (unter 2.000 Neutrophile/mm^3) zeigt bei einigen Patienten starke zyklische Schwankungen (104), ohne daß immer eine zeitliche Periodizität erkennbar ist. Ein granulocytotoxischer Faktor konnte von Doe (172) ausgeschlossen werden.

Aggett u. a. (7) bzw. Farhoudi u. a. (194) wiesen eine verminderte Beweglichkeit der neutrophilen Granulocyten nach. Diese Bewegungseinschränkung war im stimulierten Zustand nach einem chemotaktischen Reiz besonders deutlich. Zwischen der Neutrophilenzahl und der Beweglichkeit bestand nach den Beobachtungen der Untersucher keine Korrelation. Nicht nur aus diesem Grund wurde die Neutropenie nicht als notwendiger Effekt der verminderten Mobilität gewertet. Der für die eingeschränkte Beweglichkeit verantwortliche Defekt wird wahrscheinlich nicht durch Serumfaktoren, sondern eher

durch intrazelluläre Veränderungen hervorgerufen. Möglicherweise liegt die Störung im kontraktilen Mechanismus der Zellen (7). Die Reaktion der Lymphocyten nach PHA-Stimulation und die NBT-Reduktion der Granulocyten verliefen normal.

Saunders u. a. (566) untersuchten die Granulopoese einiger Patienten: Die Proliferationsaktivität des Knochenmarks, die durch den Mitoseindex und die in-vitro-Aufnahme markierten Thymidins in die Granulocyten gemessen wurde, war normal. Vier Patienten bildeten normale und fünf Patienten der Anzahl nach reduzierte Granulocytenkolonien (CFU-C; s. auch Seite 6). Lichtmikroskopisch unterschieden sich die Kolonien nicht von Kontrollkolonien. Die Wirkung der CSA der Patientenseren auf das Koloniewachstum entsprach der CSA der Kontrollseren. Anhaltspunkte für einen gegen die CFU-C oder die CSA gerichteten Seruminhibitor fanden sich nicht. Zwischen der Anzahl der CFU-C und dem Schweregrad der klinischen Symptome, der Neutrophilenzahl im peripheren Blut, der Knochenmarkszellularität oder den Proportionen der Knochenmarksgranulocyten gab es keine Korrelation.

Die eingeschränkte Mobilität kann neben der Neutropenie als Hauptursache der erhöhten Neigung zu besonders bakteriellen Infektionen angesehen werden.

Bei wahrscheinlich autosomal rezessiver Vererbung neigt dieses Syndrom bei unterschiedlichen Ausprägungsgraden zu abgeschwächteren Verläufen mit zunehmendem Lebensalter der Patienten. Neben der gezielten Antibiotikagabe bei manifesten Infektionen gibt es keine wirksamen, therapeutischen Empfehlungen. Möglicherweise kann durch Levamisol eine Steigerung der Leukocytenbeweglichkeit erreicht werden. Steroide führen zu einer weiteren Mobilitätsminderung der neutrophilen Granulocyten (7).

6.5 Immunstörungen bei der Mannosidose

Bei der 1967 erstmalig beschriebenen Mannosidose handelt es sich um einen Defekt der α-Mannosidase, deren Aufgabe es ist, mannosehaltige Substrate zu spalten. Als Folge des Defekts kommt es zur Anreicherung der nicht gespaltenen Substrate in den Zellen.

Die autosomal rezessiv vererbte Erkrankung manifestiert sich bald nach der Geburt mit psychomotorischer Retardierung, Gesichtsdysmorphie vergleichbar der beim Morbus Pfaundler-Hurler, multipler Dysostose, muskulärer Hypotonie bei erhaltenen Reflexen, Hepatosplenomegalie, Hörverlust und gehäuften bakteriellen und viralen Infektionen. Der Tod tritt durch Veränderungen und Abbau der Hirnsubstanz meist in der ersten Lebensdekade ein. Möglicherweise gibt es zwei Unterformen der Erkrankung mit unterschiedlich starker Ausprägung und unterschiedlich langer Lebenserwartung (166).

Gallin u. a. (213) untersuchten als erste die immunologischen Gesichtspunkte dieser Erkrankung. Sie fanden große, klare Einschlüsse in den peripheren Blutlymphocyten und den Knochenmarkshistiocyten. Den Leukocyten fehlte die α-Mannosidase. Die Chemotaxis der neutrophilen Granulocyten und der Monocyten war in-vitro auf 30 % des Normalen vermindert; dagegen war die ungerichtete Beweglichkeit (Spontanmigration) normal. Zeichen für eine Hemmung der Chemotaxis durch einen Inhibitor lagen nicht vor.

Desnick u. a. (166) erhoben ähnliche Befunde. Die Immunglobulinkonzentrationen waren leicht vermindert bis leicht erhöht. Im Vergleich zu einer Kontrolle betrug die Transformationsrate der Patientenlymphocyten nach PHA-Stimulation lediglich 20 %. Die Leukocytenzahl war normal. 80 bis 90 % der Lymphocyten enthielten aber die auch von Gallin u. a. (siehe oben (213)) beschriebenen Einschlüsse. Der Anteil der T-Lymphocyten im peripheren Blut war vermindert (42 % T-Zellen und 58 % B-Zellen). Da Angaben über die Meßmethode

fehlen, ist nicht erkennbar, ob der Anteil der übrigen Lymphocytensubpopulationen (z. B. Null-Zellen) wirklich 0 % beträgt oder in einem der Prozentsätze enthalten ist. Der NBT-Reduktionstest fiel normal aus, während die Bakterienabtötung bei Desnick u. a. (166) - im Gegensatz zu den Befunden von Gallin u. a. (213) - leicht abgeschwächt war bzw. zeitlich verzögert ablief. Die chemotaktische Aktivität der Leukocyten betrug bei Desnick u. a. (166) nur ein Siebtel der Kontrolle.

Die erhöhte Infektionsrate könnte durch eine Funktionseinschränkung der Zellen des Immunsystems infolge einer intrazellulären bzw. membranären Strukturveränderung bedingt sein, der die Ablagerungen der nicht abgebauten, mannosehaltigen Substrate zugrunde liegt.

Bei der Diagnose ist neben den klinischen Erscheinungen der Nachweis des α-Mannosidasemangels im Plasma, in isolierten Leukocyten oder in Fibroblastenkulturen bedeutungsvoll. Die Erkrankung kann durch Amniocentese bereits pränatal festgestellt werden. Eine Erkennung der heterozygoten Merkmalsträger ist bisher nicht möglich, da die Enzymaktivität sich im Bereich der normalen Streuung bewegt.

Eine spezifische Therapie ist bisher nicht bekannt.

6.6 Immunstörungen beim Schwartz-Jampel-Syndrom

Das sehr seltene Schwartz-Jampel-Syndrom (bisher etwa 20 Fälle) ist gekennzeichnet durch Kontrakturen verschiedener Muskelgruppen, einem verminderten Wachstum und Veränderungen des Gesichts. Zeichen dafür sind fortschreitende Muskelschwäche, Gangunsicherheiten, abgeschwächte oder fehlende Reflexe, Kyphoskoliose, Thoraxdeformitäten, eine eingeschränkte Beweglichkeit der Gelenke, eine Größenwachstumskurve unterhalb der 3. Percentile, Hypertelorismus, Blepharophimose, Kurzsichtigkeit, Mikrognathie, ein kleiner Mund, ein langes Lippenphiltrum sowie eine hohe Stimme.

Kirschner und Pachman (351) fanden in einem Fall bei ansonsten normalen immunologischen Befunden einen selektiven IgA-Mangel. Mollica u. a. (451) untersuchten zwei Patienten und beobachteten dabei normale Immunglobulinkonzentrationen. Die Leukocyten- und Lymphocytenzahlen waren vermindert; mitverantwortlich dafür war ein verminderter T-Lymphocytenanteil. Nur 15 % der Lymphocyten bildeten E-Rosetten (normal: 55 - 65 %).

Ob diese Befunde mit einer klinischen Infektneigung korrespondieren, läßt sich in Anbetracht der kleinen Patientenzahlen nicht sichern.

6.7 Immundefekt bei gleichzeitigem Situs inversus, Bronchiektasien und Nasennebenhöhlenveränderungen (Kartagener-Syndrom/Chandra-Syndrom)

1933 beschrieb Kartagener (+) das nach ihm benannte, autosomal rezessiv vererbte Syndrom mit einem Situs inversus, Bronchiektasien und Veränderungen der Nasennebenhöhlen (Hypoplasien). Chandra und Khetarpal (++) schilderten 1963 ein ähnliches Krankheitsbild, das sich durch eine Laevokardie unterschied (Situs inversus mit linksgelegenem Herz). Beide Syndrome werden von häufigen Infektionen des Respirationstraktes begleitet.

Chandra (120) untersuchte die immunologischen Aspekte des von ihm beschriebenen Syndroms und fand bei einem Patienten im Abstand von 3 Jahren jeweils verminderte IgG- und IgM-Serumspiegel sowie ein nicht nachweisbares Serum- und Sekret-IgA. Die B-Lymphocytenzahl des peripheren Blutes entsprach der Norm, während die T-Lymphocytenzahl vermindert war. Nach Stimulation mit PHA erfolgte eine abgeschwächte Lymphocytentransformation. Bei 5 verschiedenen Hauttesten unterblieb die T-zellabhängige Reaktion vom verzögerten Typ. So blieb der Tuberkulintest mit PPD (Purified Protein Derivate) trotz BCG-Impfung in der Kindheit negativ. Da aber etwa 15 Jahre zwischen der BCG-Impfung und der Testung lagen, kann der negative Ausfall dieses Testes nicht als T-Zellanergie gewertet werden. Die Phagocytosefunktionen waren unverändert.

(+) Kartagener, M.
Zur Pathogenese der Bronchiektasien:
I. Bronchiektasien bei Situs viscerum inversus
Beiträge zur Klinik der Tuberkulose 83 (1933); S. 489 - 501

(++) Chandra, R. K./Khetarpal, S. K.
Levocardia with bronchiectasis and paranasal sinus abnormalities
Indian Journal of Pediatrics 30 (1963); S. 78 - 80

Sharma (596) bzw. Rott u. a. (556) untersuchten die immunologischen Funktionen von jeweils zwei Geschwistern mit Kartagener-Syndrom und sahen weder im B- noch im T-Zellsystem irgendwelche Normabweichungen. Auffällig war lediglich, daß Verwandte, die wahrscheinlich heterozygote Überträger waren, so wie die Patienten vermehrt unter Infektionen des Respirationstraktes litten.

Möglicherweise beruht die erhöhte Infektionsneigung auf einen gestörten Reinigungsmechanismus des Flimmerepithels im Respirationstrakt der Patienten. Anzeichen für eine defekte Funktion der Zilien des Epithels wurden von Eliasson u. a. (181) bei 4 Patienten mit dem Kartagener-Syndrom beschrieben.

6.8 Immunstörungen beim Exomphalos-Makroglossie-Gigantismus-Syndrom (Beckwith-Wiedemann-Syndrom)

1963 und 1964 beschrieben Beckwith und Wiedemann dieses Syndrom. Die Patienten besitzen bereits bei der Geburt einen Nabelschnurbruch, eine Makroglossie, eine Viscero-megalie und eine Hypoglykämie. Außerdem zeigen die Ohren typische Veränderungen (senkrecht eingekerbte Ohrläppchen). Später tritt neben der normalen geistigen Entwicklung ein verstärktes Körperwachstum auf.

Greene u. a. (251) beschrieben einen Patienten mit diesem Syndrom, bei dem schwere Immunstörungen aufgetreten waren. Der Thymus war dysplastisch: Hassall'sche Körperchen und Lymphocyten fehlten ebenso wie eine Differenzierung zwischen Mark und Rinde. Des weiteren waren die Tonsillen nicht auffindbar. Es gab nur wenige, hypoplastische Lymphknoten, in denen die Anzahl der Lymphfollikel, Lymphocyten und Plasmazellen stark verringert war. Das lymphatische Gewebe der Milz und des Dünndarms war ebenfalls nur vermindert ausgebildet. Der Patient besaß normale bis leicht erniedrigte Immunglobulinkonzentrationen. Isohämagglutinine sowie eine nachweisbare Produktion spezifischer Antikörper fehlten. Die Funktion der T-Lymphocyten war stark herabgesetzt.

Greene u. a. meinen, daß die primäre Immunstörung im T-Zellsystem liege. Die veränderte Antikörperantwort könne durch die fehlende Helferzellfunktion der T-Lymphocyten erklärt werden. Eine abnormale epithelial-mesodermale Interaktion während der Entwicklung könnte gemeinsame Ursache des dysplastischen Thymus und der anderen Veränderungen sein. Für eine gestörte Zell- oder Gewebsinteraktion spräche auch die stark erhöhte Malignomrate, die aber auch Folge der Immunstörung sein könnte.

Auch bei diesem Syndrom ist bisher keine spezifische Therapie bekannt.

6.9 Immunstörungen bei der Akrodermatitis enteropathica

Am Beispiel der Akrodermatitis enteropathica wird der Einfluß der Spurenelemente auf die Immunität sichtbar. Neben einer autosomal rezessiv vererbten Ursache kann der zugrunde liegende Zinkmangel auch sekundär durch Ernährungsstörungen entstehen (482). Lombeck u. a. (406) wiesen bei 3 Patienten eine reduzierte, intestinale Zinkabsorption nach.

Zeichen der Akrodermatitis enteropathica sind eine meist nach dem Abstillen beginnende Dermatitis der Akren und der periorifiziellen Areale, chronische Diarrhoen und ein Haarausfall. Die erhöhte Infektionsanfälligkeit äußert sich durch Candidamykosen und bakterielle Infektionen, wie z. B. rezidivierende Bronchopneumonien oder Septikämien.

Neben verminderten Immunglobulinkonzentrationen (509) und isolierten T-Zelldefekten (183/347) wurden auch kombinierte Störungen der B- und T-Lymphocyten beschrieben (482). In Abhängigkeit vom Plasmazinkspiegel reduzierten sich dabei die T-Lymphocytenzahlen, die T-Zelltransformation nach Stimulation durch Mitogene schwächte sich ab, und Hautteste bezüglich der verzögerten Reaktion blieben negativ. Eine orale Zinksulfatzufuhr (150 mg Zink pro Tag) führte innerhalb von drei Wochen zu einer dramatischen Besserung der klinischen Symptomatik (482). Török u. a. (732) sahen dagegen keine Hinweise auf eine pathologische Funktion der T-Lymphocyten und dementsprechend auch keine Beziehung zwischen dem Zinkmangel und der T-Zellimmunität.

Möglicherweise ist eine eingeschränkte Proteinsynthese aufgrund einer gehemmten DNA- oder RNA-Synthese die pathogenetische Grundlage der Immunstörung. Diagnostisch läßt sich ein reduzierter Serumzinkspiegel (normal etwa 1mg/l) und eine verminderte renale Zinkausscheidung im 24-Stunden-Urin (normal 0,4 - 0,6 mg/24 Std.) verwerten. Die Zinksubstitution kann durch orale Gabe von Zinksulfat, Zinkacetat oder Zinkoxid bzw. durch parenterale Gabe von Zink-DL-Aspartat erfolgen (72).

Es ist möglich, daß im Gefolge einer Immunstörung auftretende, chronische Diarrhoen und daraus resultierende, sekundäre Zinkmangelzustände den Immundefekt verstärken.

6.10 Tabellarische Zusammenfassung des Kapitels

Tabelle 11: Immunologische Begleiterscheinungen bei angeborenen Syndromen (soweit untersucht)

	Defekt im B-Zell-system	Defekt im T-Zell-system	Neutropenie	Abgeschwächte Chemotaxis	Vermehrtes Auftreten von	
					Autoantikörpern	Malignomen
Morbus Down (Mongolismus)	-	+		+	+	+ (Leukämien)
Zinsser-Engman-Cole-Syndrom (Kongenitale Dyskeratose)	+	+	-/+			+
Bloom-Syndrom	+	-/+				+ (Leukämien)
Shwachman-Syndrom	-/+	-	+	+		
Mannosidose	-/+	+		+		
Schwartz-Jampel-Syndrom	-/(+)	(+)				
Kartagener-Syndrom/Chandra-Syndrom	-/(+)	-/(+)				
Beckwith-Wiedemann-Syndrom (Exomphalos-Makroglossie-Gigantismus-Syndrom)	+	+				+
Akrodermatitis enteropathica	-/+	-/+				

- = nein + = ja (+) = in leichter Form oder nicht regelmäßig

7 Diagnostik der Immundefekte

Hosking (306) hat ein Bewertungsschema für den praktizierenden Arzt aufgestellt, das bei der Entscheidung helfen soll, ob wegen eines möglichen Immundefektes eine umfassendere Diagnostik veranlaßt werden soll. Da ein Schema zwar immer Lücken haben wird, andererseits aber auch sehr hilfreich sein kann, soll die Aufstellung hier folgen:

Tabelle 12: Bewertungsschema zur Frage der Notwendigkeit einer Untersuchung der immunologischen Funktionen (nach 306)

Faktor	Punktzahl (+)
A Allgemein:	
1.) Person, die in der Verwandtschaft einen Patienten mit Immundefekt besitzt und die evtl. diesen Immundefekt geerbt haben könnte (z. B. X-chromosomal vererbte Hypogammaglobulinämie; Adenosindesaminasemangel)	10
2.) Nichtinfektiöse, klinische Zeichen einer klassischen Immunstörung (z. B. neurologische Symptome der Ataxia teleangiectatica; Ekzem und Blutungen des Wiskott-Aldrich-Syndroms)	12
3.) Vorliegen einer durch Medikamente nicht beeinflußbaren Pneumocystis-carinii-Pneumonie (s. auch 564)	12
4.) Lymphopenie (unter 1.000 Lymphocyten/mm^3), die keinen Zusammenhang mit einer Medikamenteneinnahme erkennen läßt	12
5.) Fehlendes oder stark vermindertes Wachstum	2
6.) Schwere oder persistierende Candidainfektionen über den ersten Lebensmonat hinaus	8
B Episoden pro Jahr (Punkte pro Episode):	
1.) Schwere bakterielle Infektionen	8
2.) Schwere Erkältungskrankheiten	2

Faktor	Punktzahl (+)
3.) Pharyngitis, Tonsillitis oder Krupp bzw. Pseudokrupp	2
4.) Otitis media (Ausfluß, Schmerz oder gerötetes Trommelfell)	3
5.) Infektionen des unteren Respirationstraktes	3
6.) Superfizielle Staphylokokken- oder Streptokokkeninfektionen	4
7.) Staphylokokkenabzesse	6
8.) Wässrige Diarrhoen im ersten Lebensjahr	4
9.) Fieber ohne erkennbaren Grund	2

(+) Für jedes betroffene, weitere System oder jeden weiteren anatomischen Sitz sind 2 Punkte zu addieren.

Hosking empfiehlt, bei einer Gesamtpunktzahl von 12 eine Untersuchung der immunologischen Parameter des Patienten durchzuführen. Bei weniger als 8 Punkten hält er dies für nicht angebracht.

Es folgen einige der in Betracht kommenden Untersuchungsmethoden (121/142/210/246/299/304/684).

7.1 Untersuchungsgänge im B-Zellsystem

1.) Quantitative Bestimmung der Serum- und evtl. auch der Sekretimmunglobuline

Bei jedem Verdacht auf einen Immundefekt sollten die Konzentrationen der Serumimmunglobuline bestimmt werden. Dabei sind die altersabhängigen Normwerte zu berücksichtigen (vgl. Tabelle 3, S. 14). Eine Messung der Immunglobulinspiegel durch elektrophoretische oder immunelektrophoretische Verfahren kann nur grobe Anhaltspunkte liefern und dient daher nur zur ersten Überblicksuntersuchung. Angebrachtere Methoden sind solche wie die einfache radiale Immundiffusion oder eine radioimmunologische Bestimmung (Radioimmunoassay = RIA).

Die von Mancini u. a. (414) beschriebene, radiale Immundiffusion wurde inzwischen vielfach abgewandelt. Das Prinzip besteht in dem Einbringen einer Antigenlösung in ein antiserumhaltiges, monospezifisches Trägergel. Die Antigenprobe diffundiert vom Startloch und formt kreisförmige Präzipitatlinien, die mit ihrer umfaßten Fläche eine feste Beziehung zu den Antigenkonzentrationen bilden. Zur Eichung wird ein Standardserum benötigt. Empfohlen wird eine Bestimmung in drei unterschiedlichen Verdünnungslösungen. Die untere Meßschwelle liegt etwa bei 1 mg/100 ml; daher ist diese Methode nur zu IgG-, IgA- und IgM-Messungen geeignet. Der IgE-Spiegel kann mit der einfachen radialen Immundiffusion nur bei pathologisch erhöhten Werten gemessen werden. Dieses Verfahren findet daher als Screeningmethode bei Hyper-IgE-Syndromen Anwendung. Ansonsten wird die IgE-Konzentration z. B. mit dem Radioimmunsorbenttest (RIST) oder dem Papierradioimmunsorbenttest (PRIST) ermittelt (62).

Bei vermutetem IgA-Mangel können auch die in den Sekreten befindlichen Immunglobuline oder die Sekretionskomponente bestimmt werden.

Von einer Verminderung oder Erhöhung unterschiedlich betroffene Immunglobulinklassen geben weitere Differen-

zierungshinweise (z. B. niedriges IgM beim Wiskott-Aldrich-Syndrom).

2.) Qualitative Bestimmung der Immunglobuline
Da quantitativ normal vorhandene Immunglobuline nicht gleichbedeutend mit einer ungestörten humoralen Immunität sind, kann dieser Untersuchungsgang weitere Einzelheiten aufdecken. Zur Testung werden entweder natürliche Antikörper sowie Antikörper nach durchgemachten Infektionen oder Antikörper nach im Untersuchungsverfahren verabreichten Antigenen bzw. nach früher durchgeführten Immunisierungen in ihrer Quantität und Qualität bestimmt. Zur ersten Gruppe gehören z. B.
a) die Blutgruppenantikörper (Isohämagglutinine A und B; Titer normalerweise nach dem 1. Lebensjahr größer als 1 : 16);
b) das Antistreptolysin (ASL-Titer) und
c) die Antikörper gegen Escherichia coli (690).
In die zweite Gruppe fallen alle Antikörpertitrationen nach im Rahmen der Untersuchung vorgenommenen Immunisierungen (z. B. mit dem Bakteriophagen ØX 174; s. Literaturstelle 693) und besonders bei Kindern mit durchgeführter Diphtherie-Pertussis-Tetanus-Impfung eine Bestimmung der Antikörpertiter oder ein Schicktest, der negativ ausfallen müßte.
Dieser Hauttest mit Diphtherietoxin bewirkt nach intrakutaner Injektion eine entzündliche Rötung (Schick-positiv). Bei Anwesenheit von spezifischen Antikörpern (Antitoxinen) unterbleibt infolge einer Neutralisation des Toxins die Rötung (Schick-negativ).
Noch einmal sei erwähnt, daß alle Immunisierungsversuche mit lebenden Erregern (BCG-, Pocken-, u. U. Poliomyelitisimpfung usw.) kontraindiziert sind, da schwere Impfkomplikationen auftreten können.

3.) Plasmazellzählung im peripheren Blut (zur Auswertung vgl. auch Tabelle 5 S. 125)

4.) Biopsien
Nach lokaler Antigeninjektion am Oberschenkel und nach 5- bis 7-tägigem Abwarten kann eine ipsilaterale Lymphknotenbiopsie in der Leistenbeuge durchgeführt werden.

Bewertet werden die Anzahl der Plasmazellen und Keimzentren, die anderen Teile der Bursa-Äquivalent-abhängigen Areale und im Vorgriff auf die Diagnose von Störungen im T-Zellsystem die thymusabhängigen, parakortikalen Anteile des Lymphknotens. Da die Biopsie eine Eintrittspforte für Erreger schafft, ist diese Maßnahme nur dann gerechtfertigt, wenn eine Diagnose auf andere Weise nicht zu erhalten ist. Weitere Möglichkeiten, die Plasmazellzahlen zu bestimmen, geben Knochenmarkspunktionen und Rektumbiopsien (s. auch 474). Da in den ersten Lebensjahren die Plasmazellen noch relativ selten im Knochenmark auffindbar sind, ist bei jüngeren Patienten eine Rektumbiopsie der Knochenmarkspunktion z. B. zur Diagnose einer schweren Hypogammaglobulinämie vorzuziehen.

5.) Größenbeurteilung des lymphatischen Gewebes
Häufig zeigen sich bei der Inspektion und Palpation kleine Lymphknoten und Tonsillen oder im Röntgenbild kleine Rachenmandeln bzw. ein fehlendes "adenoides Polster" im Epipharynx.

6.) Lymphocytenstimulation durch Pokeweed Mitogen (PWM) und Vergleich der B-Lymphocytenimmunglobulinsynthese. Als weitgehend B-zellspezifisches Mitogen kann auch das Ebstein-Barr-Virus (EBV) eingesetzt werden. Der Nachweis einer erfolgreichen Stimulation erfolgt durch die Demonstration der gebildeten Immunglobuline mit Hilfe fluoreszierender Antiseren oder durch den Nachweis der Aufnahme ^{3}T-radioaktiv markierter Aminosäuren und deren Einbau in die synthetisierten und sezernierten Immunglobuline.

7.) Bestimmung der B-Lymphocytenzahl
B-Lymphocyten können bestimmt werden
a) nach den auf der Zellmembran befindlichen Immunglobulinen. Dazu werden radioaktiv markierte oder fluoreszierende Anti-Fab-Antikörper zur Darstellung verwendet.

b) durch EAC-Rosettenbildung.
Komplexe aus Erythrocyten (E), Antikörpern (A) und Komplement (C) binden sich dabei an die C3-Rezeptoren der B-Lymphocyten.

c) durch Rezeptoren für Ebstein-Barr-Viren.

C3- und Fc-Rezeptoren, die ebenfalls bestimmt werden können, sind allerdings nicht spezifisch für B-Lymphocyten. Sie treten auch auf anderen Zellen auf (z. B. Monocyten, einige T-Lymphocyten oder auch auf den Granulocyten). Der Anteil der durch Oberflächenmerkmale bestimmbaren B-Lymphocyten am peripheren Blut liegt gewöhnlich zwischen 10 und 30 %.

8.) Bestimmung der Prä-B-Zellen
Diese Zellen besitzen nur im Cytoplasma und nicht an der Oberfläche Immunglobuline.

9.) Bestehen im Blutbild megaloblastäre Veränderungen, ist an einen Transcobalamin-II-Mangel zu denken. Er ist durch eine Bestimmung der freien Vitamin-B_{12}-Bindungskapazität zu verifizieren.

7.2 Untersuchungsgänge bei vermuteter Störung der zellgebundenen Immunität (T-Zellsystem)

1.) Zählen der Lymphocyten im peripheren Blut
Da die T-Lymphocyten mit bis zu 80 % den Hauptanteil der Lymphocyten darstellen, kann sich eine Verminderung der T-Zellen als Lymphopenie zeigen. Eine persistierende Lymphocytenzahl unter 1.000 Zellen/mm^3 gilt immer als deutlicher Hinweis auf einen T-Zelldefekt. Die Zahl alleine ist aber nicht beweisend, da einerseits eine Störung auch bei normaler Lymphocytenzahl vorliegen kann und da andererseits eine Lymphopenie auch eine andere Ursache haben kann.

2.) Bestimmung des T-Lymphocytenanteils durch
a) den E-Rosettentest
Neuraminidase-behandelte Hammelerythrocyten bilden mit T-Lymphocyten Rosetten. 50 bis 80 % der peripheren Lymphocyten reagieren auf diese Weise.
b) Darstellung mit Fluoreszin-markierten Antikörpern, deren Spezifität für T-Zellen allerdings noch in der Diskussion ist.

3.) Stimulation der T-Lymphocyten
Die Stimulation kann durch unspezifische Mitogene (Phythämagglutinin = PHA und Concanavalin A = Con A sowie weniger durch das Pokeweed Mitogen = PWM) oder durch spezifische Mitogene erfolgen. Eine Stimulation mit spezifischen Mitogenen (z. B. Candidaantigene, PPD) setzt voraus, daß der untersuchte Patient vorher mit diesen Antigenen in Berührung gekommen ist. Eine weitere, häufig verwendete in-vitro-Stimulationsmöglichkeit besteht im Zusatz allogener, histoinkompatibler Zellen, die vorher inaktiviert werden (Blockierung durch Mitomycin C oder Bestrahlung; Einbahnstimulierung). Dieser Vorgang entspricht der gemischten Lymphocytenkultur (MLC).
Die Auswertung der Lymphocytentransformation geschieht über morphologische Merkmale (Blastenbildung der klei-

nen B-Lymphocyten) oder durch Messung der Einbaurate von ^{3}T-markiertem Thymidin, welches zur DNA-Synthese der Lymphocyten benötigt wird.

4.) Hautreaktionen vom verzögerten Typ
Gebräuchliche Testsubstanzen sind z. B. Tuberkulin, Candidaantigene und Mumpsantigene. Normalerweise soll 24 bis 48 Stunden nach der intrakutanen Injektion und vorausgegangener Immunisierung eine deutlich sicht- und fühlbare Induration von 5 oder mehr Millimeter Durchmesser auftreten. Reaktionen innerhalb der ersten 24 Stunden können nicht als Ausdruck der T-Zellfunktion bewertet werden. Da Spätreaktionen auch bei gesunden Säuglingen nicht immer auftreten, sollte zur Erhöhung der Aussagekraft der untersuchte Patient nach Möglichkeit das 1. Lebensjahr vollendet haben.
Darüber hinaus wird auch das 2,4-Dinitrochlorbenzol verwendet (DNCB; s. auch (689)). Es ist ein Benzolderivat, das nach epikutaner Bepinselung eines Hautareals Reizungen (Verätzungen, Depigmentierungen) hervorrufen kann. Dies erfordert daher eine strenge Indikationsstellung und eine überlegte Auswahl des Hautareals (s. auch (113)).

5.) Biopsien
Sollte aus anderen Gründen eine Lymphknotenbiopsie bereits durchgeführt worden sein, kann bei der histologischen Untersuchung der thymusabhängige, parakortikale Anteil in seiner Struktur und seiner Lymphocytenbesiedlung beurteilt werden.
Hong (301) beschrieb ein Verfahren der transzervikalen Thymusbiopsie, das die vitale Struktur des Thymus erkennen läßt. Damit bleibt die Diagnostik von den ansonsten unmittelbar vor dem Tod eintretenden Organveränderungen unbeeinflußt. Bei 12 durchgeführten Biopsien trat nur einmal eine leicht kontrollierbare Wundinfektion auf. Die nach Hong (301) überraschendste Feststellung war bei 6 Patienten mit SCID der leicht auffindbare und gar nicht in einer solchen Größe erwartete Thymus.

6.) Fehlender Thymusschatten im Röntgenbild bzw. Thymom (dabei ist die normale Altersinvolution zu berücksichtigen)

7.) T-Lymphocytenuntergruppierung
Nach Isolierung der T-Lymphocyten können diese unter Verwendung von Antiseren nach ihren Rezeptoren für IgM (Tμ-Zellen, Helferzellen) oder IgG (Tγ-Zellen, Suppressorzellen) unterteilt werden.
Die Helfer- und Suppressorzellfunktion läßt sich unter Benutzung der unterschiedlichen Strahlensensibilität weiter differenzieren. Suppressorzellen sind strahlenempfindlicher.

8.) Makrophagenhemmfaktor (Migrationsinhibitionsfaktor/MIF)
T-Lymphocyten setzen nach Interaktion mit Antigenen den MIF frei. Die Bildung und Wirkung des Faktors läßt sich am Verhalten der Makrophagen ablesen.

9.) Transplantatabstoßung
Dieser Test der zellgebundenen Immunität wird kaum noch durchgeführt, da in-vitro-Methoden besonders bei Patienten mit Infektionen oder Infektionsgefährdung sinnvoller sind.

10.) Bestimmung von Enzymaktivitäten
Adenosindesaminase- und (Purin-) Nukleosidphosphorylaseaktivitäten sollten immer gemessen werden. Ausscheidung von Desoxyadenosin im Urin (normalerweise nicht vorhanden) kann als indirekter Hinweis auf den ADA-Mangel angesehen werden. Beim NP-Mangel sind in der Regel die Urinkonzentrationen von Inosin, Desoxyinosin, Guanosin und Desoxyguanosin erhöht und die Harnsäuremenge vermindert (605).

11.) Ergänzungsuntersuchungen
Patienten mit Ataxia teleangiectatica können durch das Vorhandensein fetaler Strukturen (Alpha-Fetoprotein, karzinoembryonale Antigene) oder durch eine Störung im DNA-Reparaturmechanismus erkannt werden. Darüber hinaus sollte das Auftreten von Lymphocytotoxinen gegen B- oder T-Zellen in Erwägung gezogen werden.

7.3 Untersuchungen im Phagocytose- und Komplementsystem

1.) Leukocytenzählung und Differentialblutbild (Neutropenie; Riesengranula des Chediak-Higashi-Syndroms)

2.) Knochenmarkspunktion (Ausreifungsarrest; zu beachten ist, daß trotz leerem Knochenmark normale Antikörperkonzentrationen möglich sind)

3.) Chemotaxisteste
   a) Rebuck-Hautfenstertest (in-vivo-Methode/536)
   b) Testung in der Boyden-Kammer oder mit Hilfe der Agarosetechnik (in-vitro-Methode/100/+)

4.) Opsonisierungstest
   Vergleich des Patientenserums mit einem Kontrollserum bezüglich der Fähigkeit, die Phagocytose von Bakterien durch neutrophile Granulocyten mit den im Serum gelösten hitzelabilen oder hitzestabilen Opsoninen zu fördern.

5.) Ingestionstest (auch als Phagocytosetest bezeichnet)
   Vergleich der Partikelaufnahme innerhalb bestimmter Zeiten

6.) Bakterienabtötungstest
   Bestimmung des zu einem bestimmten Zeitpunkt von den zugesetzten Bakterien noch lebenden Anteils

7.) Nitroblau-Tetrazolium-Reduktionstest (s. S. 276)

8.) Myeloperoxidasefärbung

9.) Bestimmung der hämolytischen Gesamtaktivität des Komplements (CH_{50})
   Darunter versteht man die Titration derjenigen Menge komplementhaltigen Serums, die 50 % einer bestimmten Anzahl sensibilisierter Erythrocyten auflöst. Das frei-

---

(+) Baentsch, A./Wüsten, G./Schmidt, E.
In Vorbereitung

gesetzte Hämoglobin kann dabei spektralphotometrisch gemessen werden.

10.) Immunchemische Quantifizierung der Komplementfaktoren (s. auch 677)

11.) Titration der einzelnen Komplementfaktoren nach vorheriger Beimischung der übrigen Faktoren in überschüssiger Konzentration und Überprüfung, ob ggfs. durch Zusatz eines spezifischen Komplementfaktors die Gesamtkomplementaktivität normalisiert werden kann.

7.3.1 Der Nitroblau-Tetrazolium-Reduktionstest

Dieser Test (NBT-Test) wird zur Quantifizierung der Phagocytosefähigkeit von Patientenleukocyten eingesetzt (41/113/410). Baehner und Nathan (44) führten dieses Verfahren ein. Inzwischen existieren zahlreiche Modifikationen (z. B. 413/466/+).

Patientenleukocyten werden mit NBT zusammengebracht, das sich meist auf Trägerpartikeln befindet. Als Träger können z. B. Latexpartikel, Candidapilze oder Hefezellen dienen. Nach erfolgter Ingestion der Partikel wird das NBT enzymatisch unter Bildung von Formazan reduziert. Dabei erfolgt ein Farbumschlag von gelb nach blauviolett. Zur Messung der NBT-Reduktion, die einem Teilvorgang des intrazellulären Abtötens von Bakterien entspricht, gibt es zwei unterschiedliche Verfahrenswege. Einmal kann der Farbstoff aus den Zellen extrahiert werden und die Differenz zum Leerwert spektralphotometrisch bei 515 Nanometer bestimmt werden. Zum anderen können die Leukocyten mit Farbstoffumschlag im Ausstrichpräparat ausgezählt werden. Zum besseren Kontrast kann man dabei die Leukocyten gegenfärben.

Da der NBT-Test von zahlreichen Faktoren, wie Zellzahl, pH-Wert und Temperatur, abhängig ist, müssen die Ergebnisse mit Kontrollwerten verglichen werden. Normalerweise reduzieren etwa 10 % der phagocytierenden Zellen das NBT. Beim Auftreten von bakteriellen - aber nicht von viralen Infektionen - erhöht sich dieser Prozentsatz. Medikamente beeinflussen den NBT-Test ebenfalls. Dabei führen Steroide und Antibiotika zu einer Reduzierung des NBT-positiven Zellanteils.

Der NBT-Test kann mit zur Diagnose fraglicher Infektionen herangezogen werden. Maskierte bakterielle Infektionen werden unter Umständen mit seiner Hilfe erkennbar. Treten

---

(+) Baentsch, A./Wüsten, G./Schmidt, E.
In Vorbereitung

unter Kortikoidgabe bakterielle Infektionen auf, fällt der Anstieg der NBT-Reduktionsaktivität schwächer aus.

Daneben ist der abgeschwächte oder fast negative NBT-Test bis auf wenige Ausnahmen (Lipochrome Histiocytose) beweisend für das Vorliegen einer progressiv septischen Granulomatose (CGD). Leukocyten mit Myeloperoxidasemangel oder Leukocyten, deren Myeloperoxidase verzögert ins Phagolysosom gelangt (Chediak-Higashi-Syndrom), reduzieren NBT im normalen Ausmaß.

7.4 Anwendung der diagnostischen Möglichkeiten

Bei Verdacht auf eine Immunstörung sollten die aufgezählten Möglichkeiten sinnvoll ausgenutzt werden. Daneben tritt natürlich die Beachtung der klinischen Symptome und insbesondere die Erhebung der Familienanamnese. Die folgende Tabelle soll einige Merkmale zusammenstellen (s. auch (299)).

Tabelle 13: Differentialdiagnostische Merkmale der einzelnen Defekte

Spricht für Defekt im	B-Zell-System	T-Zell-System	B- und T-Zell-System	Phagocytose- und Komplementsystem
Rezidivierende bakterielle Infektionen wie Pneumonien, Meningitiden oder Septikämien	+		+	+
Impfkomplikationen bei Lebendimpfstoffen	-/(+)	+	+	
Schwere Infektionen viraler Genese		+	+	
GvH-Reaktion		+	+	
Persistierende Candidiasis		+	+	+
Nodulär-lymphatische Hyperplasie	+			
Chronisches Ekzem		+	+	+
Chronische Lymphadenopathie	-/(+)	-/(+)	-/(+)	+
Lupus erythematodes oder LE-ähnliche Erscheinungen				+

+ = ja -/(+) = nicht regelmäßig, aber möglich

Die diagnostischen Möglichkeiten können auch zur genetischen Beratung der Eltern eines Patienten, des Patienten selbst oder möglicher Merkmalsüberträger verwendet werden. Bei den folgenden Immundefekten sind Überträger im unterschiedlichen Ausmaß erkennbar:

	durch Verminderung
Transcobalamin-II-Mangel	des Transcobalamin II
IgM-Mangel	des IgM
Nukleosidphosphorylasemangel	der Enzymaktivität
Ataxia teleangiectatica	des DNA-Reparaturmechanismus
Progressiv septische Granulomatose (CGD)	der Ergebnisse im NBT-Test (außerdem evtl. durch ein Lupus-erythematodes-ähnliches Erscheinungsbild)
Bei den meisten Mangelzuständen der Komplementfaktoren	der Komplementaktivität

Durch Amniocentese gewonnene Zellen lassen die Erkennung folgender Immunstörungen zu:

Nukleosidphosphorylasemangel,
Adenosindesaminasemangel (279) und
Ataxia teleangiectatica.

Eine Geschlechtsbestimmung in utero erlaubt darüber hinaus bei X-chromosomal rezessiv vererbten Störungen, das Risiko für das Kind abzuschätzen (Mädchen 0 %, Knaben 50 %). X-chromosomal rezessiv können vererbt werden:

Hypogammaglobulinämien (z. B. Typ Bruton),
Immunglobulinstörungen mit Hyperimmunglobulinämie M,
schwere kombinierte Immundefekte (SCID),
das Wiskott-Aldrich-Syndrom und die
progressiv septische Granulomatose (CGD).

8 Therapie

Jede Therapie sollte bei der Prophylaxe beginnen. Dazu müssen die Patienten oder deren Eltern aber wissen, daß eine erhöhte Infektionsanfälligkeit besteht. Im Falle einer notwendigen Behandlung ist zwischen einer unspezifischen und einer spezifischen Therapie zu unterscheiden (108/121/304/338/469).

Zur unspezifischen Behandlung gehört die sofortige, antibiotische Abdeckung eines Infektes, der nach Möglichkeit eine spezifische Resistenztestung vorausgehen sollte. In einigen Fällen (z. B. beim selektiven IgM-Mangel, s. S. 43) kann eine unverzügliche und aggressivere Behandlung auch ohne Resistenztestung sinnvoll sein. Die prophylaktische Gabe von Antibiotika (z. B. Co-Trimoxazol) wird je nach Immundefekt und Autor unterschiedlich beurteilt. Wichtigstes Anwendungsgebiet sind die Patienten mit progressiv septischer Granulomatose (CGD). Interstitielle Pneumonien durch Pneumocystis carinii können durch Gaben von Co-Trimoxazol oder Pentamidine (700) behandelt werden. Die Sicherung der Erregerart durch eine solch eingreifende Maßnahme wie die Lungenbiopsie wird unterschiedlich beurteilt. Foker u. a. (201) berichteten, daß bei 9 Biopsien nur dreimal eine sichere Information erhältlich war.

Zur unspezifischen Sanierung der Immunität gehört die Beseitigung von Eiweiß-, Vitamin- oder Eisenmangelzuständen, die als Folge einer Malabsorption auftreten können. Infektionsanämien und Autoimmunerkrankungen werden in der üblichen Weise behandelt.

Immunisierunsversuche mit lebenden Impfstoffen (z. B. Pokken- oder BCG-Impfung) sind bei allen Patienten mit Störungen der zellgebundenen Immunität streng kontraindiziert. Da einige Patienten neben einem ausgeprägten B-Zelldefekt auch einen klinisch weniger auffälligen T-Zelldefekt besitzen, und da bei Hypogammaglobulinämien ebenfalls Impfkomplikationen (nach Poliomyelitisimpfungen) beobachtet

wurden, sollte man sogar generell Impfungen mit Lebendvakzine, auch wenn diese abgeschwächt sind, bei Patienten mit B- oder T-Zellsystemstörungen unterlassen. Andere Impfungen sind in der Regel und im Bedarfsfall zu empfehlen. Allerdings kann der Schutzeffekt durch die bestehende Immunstörung ausbleiben. Daher ist im Infektionsfall die Gabe von Gammaglobulinen oder Hyperimmunseren immer zu erwägen.

Patienten mit T-Zellsystemstörungen dürfen im übrigen nur solche Infusionen erhalten, die mit Sicherheit lymphocytenfrei sind. Aus diesem Grund sollten Blut-, Plasma-, Leukocyten- oder Thrombocytentransfusionen mit etwa 2.000 Rad (1.500 - 5.000 Rad) vorbestrahlt werden, um die Lymphocyten zu devitalisieren und damit einer GvH-Reaktion vorzubeugen. Bei dieser Bestrahlungsintensität wird die Funktion der anderen Zellarten nicht wesentlich beeinträchtigt.

Zur spezifischen Therapie gehört die Beseitigung der humoralen oder zellgebundenen Immunstörung. Der Antikörpermangel kann durch Gammaglobulingabe behandelt werden (s. Seite 285). Die Gammaglobulinsubstitution ist zwar keine ursächliche Therapie, erscheint aber bei den Antikörpermangelsyndromen mit einem weit geringeren Risiko verbunden zu sein, als dies bei einer ursächlichen Therapie (z. B. einer Knochenmarkstransplantation) der Fall wäre.

Der mit einer Hypogammaglobulinämie verbundene Transcobalamin-II-Mangel kann durch parenterale oder orale Gabe von 1 - 2 mg Vitamin B_{12} pro Tag gebessert werden. Fraglich bleibt aber, ob die Phagocytose durch diese Maßnahme beeinflußt werden kann oder nicht. Ein Patient mit Panhypogammaglobulinämie entwickelte im Alter von 4 1/2 Jahren CGD-ähnliche Erscheinungen (121). Dies deutet daraufhin, daß auch Phagocytosefunktionen vom B_{12} abhängig sind.

Zur Therapie der T-Zellsystem- und kombinierten Störungen bestehen mehrere Möglichkeiten. Zum einen lassen sich Transplantationen mit HLA-kompatiblem Knochenmark durchführen (168). Dabei wird die Kompatibilität der HLA-Typen

A, B und C serologisch und die des HLA-D-Typs durch eine ausbleibende Stimulation in der Lymphocytenmischkultur (MLC) festgestellt. Eine HLA-D-Identität wird angenommen, wenn in der Einbahnstimulierung (Empfängerzellen als Stimulator, Spenderzellen als reagierende) der Stimulationsindex unter 2,0 bleibt. Hierunter versteht man den Quotienten aus der Einbaurate ^{3}T-markierten Thymidins aus dem Versuchs- und einem Kontrollansatz. In der Kontrolle stammen die stimulierenden und reagierenden Zellen von derselben Person.

Bei schweren kombinierten Immundefekten (SCID) oder beim kompletten DiGeorge-Syndrom, bei denen die Empfängerlymphocyten keine oder nur eine sehr geringe transplantatabstoßende Eigenschaft besitzen, entfällt die Vorbehandlung mit Immunsuppressiva (Cyclophosphamid), Antithymocytenseren oder Ganzkörperbestrahlung. Eine erfolgreiche Transplantation kann auf intravenösem oder intraperitonealem Wege durch Infusion von 9 bis 50 Millionen kernhaltigen Knochenmarkszellen pro Kilogramm Körpergewicht des Patienten erreicht werden. Diese im Vergleich zu Transplantationen bei Patienten mit aplastischer Anämie um ein bis zwei Zehnerpotenzen niedrigere Zellzahl erklärt sich dadurch, daß Patienten mit Defektimmunopathien in der Regel intakte Stammzellen der roten Reihe besitzen und daher zur Korrektur nur eine geringere Zellzahl zugeführt werden muß. Wächst das Transplantat an, beginnt die immunologische Rekonstitution etwa ab dem 10. Tag post transplantationem. Eine GvH-Reaktion wird entweder ab dem 5. Tag durch Spenderlymphocyten oder später durch aus den Spenderstammzellen neudifferenzierte Lymphocyten ausgelöst (zur GvH-Reaktion siehe auch S. 94).

Andere Transplantationsverfahren sind noch im Erprobungsstadium. Dazu zählt die Übertragung fetaler Leberzellen, die zum Teil mit der Transplantation eines fetalen Thymus gekoppelt wird. Der Vorteil dieser Möglichkeit, die einen ähnlich positiven Effekt auf das T- und B-Zellsystem wie eine Knochenmarkstransplantation erzielen kann, liegt in einer mit geringerer Frequenz und Stärke auftretenden GvH-

Reaktion. Dieser Effekt wird durch die noch vorhandene Fähigkeit der transplantierten Zellen zur Ausbildung einer Immuntoleranz erklärt. Zur Beseitigung eines T-Zelldefektes - besonders bei Patienten mit DiGeorge-Syndrom - kann die alleinige Transplantation eines fetalen Thymus aus der 10. bis 14. Schwangerschaftswoche ausreichend sein.

Des weiteren besteht die Möglichkeit, ausgereiftes Thymusepithel zu verwenden, das allerdings von den Spenderlymphocyten befreit werden muß. Borzy u. a. (92) beobachteten bei 3 Patienten mit kombinierter Immunstörung nach der Transplantation kultivierten Thymusepithels die Entwicklung lymphoplasmocytoider oder B-zellimmunoblastoider Neubildungen mit letalem Verlauf. Als Ursache der Malignomentstehung und der polyklonalen Gammopathien nehmen die Autoren eine gestörte Immunregulation an.

Sekundäre Probleme in der Posttransplantationsperiode sind neben der GvH-Reaktion besonders Virusinfektionen oder Infektionen durch Pneumocystis carinii. Aus diesem Grund wird von einigen Autoren ein keimfreier Aufenthalt der Patienten vor und in der Rekonstitutionsphase sowie eine prophylaktische Gabe von Pentamidine (Nebenwirkung evtl. interstitielle Fibrosierung) empfohlen. Der keimfreie Aufenthalt soll auf bisher ungeklärte Weise den Schweregrad einer möglicherweise auftretenden GvH-Reaktion abschwächen. Daneben wird von einigen Autoren eine Darmdekontaminierung mit nichtabsorbierbaren Antibiotika und eine regelmäßige Antibiotikaprophylaxe während des gesamten Transplantationsvorganges vorgeschlagen. Die Prognose nach erfolgreichem Angehen des Transplantats wird wesentlich günstiger, wenn die Patienten das erste, auf die Transplantation folgende Vierteljahr überstehen.

Bei Patienten mit T-Zelldefekt auf der Stufe der Ausdifferenzierung, also mit vorhandenen T-Lymphocytenvorläufern (Wiskott-Aldrich-Syndrom; chronische mukokutane Candidiasis), hat die Gabe von Transferfaktor (380) bzw. Thymosin Erfolge gezeigt (264/304/392/419/579/685/686/s. auch (81)). Der Transferfaktor ist eine aus Spenderlymphocyten gewon-

nene, dialysierbare Substanz (Molekulargewicht unter 10.000 Dalton), die Polypeptide enthält und Desoxyribonuklease- und Ribonuklease-resistent ist. Thymosin wird aus Kälberthymusdrüsen hergestellt und kann die Anzahl der E-Rosetten-bildenden Zellen und die Immunglobulinkonzentrationen wahrscheinlich über eine normalisierte Suppressor- oder Helferzellfunktion erhöhen. Vorher negativ ausfallende, intrakutane Hautteste zum Nachweis von Immunreaktionen vom verzögerten Typ werden positiv. Während der Transferfaktor keine antigene Eigenschaft besitzt und HBsAg-frei ist, muß dieses Risiko für Thymosin in Kauf genommen werden. Die Wirksamkeit des spezifischeren Transferfaktors besteht für Wochen bis Jahre. Er findet außerdem Verwendung bei der Behandlung von BCG-Generalisationen oder bei schweren Tuberkulosen (338/545/595). Vor der Gabe von Transferfaktor oder Thymosin sollte immer die in-vitro-Effektivität überprüft werden, da das Vorhandensein empfänglicher Lymphocytenvorstufen Voraussetzung für einen klinischen Erfolg ist.

Beim Adenosindesaminasemangel konnte das Enzym durch die Infusion von enzymhaltigen, Glyzerin-gefrorenen sowie bestrahlten Erythrocyten substituiert werden (vgl. Seite 104). Dieser Behandlungsweg ist beim Nukleosidphosphorylasemangel weniger erprobt (621/726). Angeborene Granulocytenfunktionsstörungen (z. B. CGD oder das Chediak-Higashi-Syndrom) und Neutropenien (z. B. die familiäre Agranulocytose vom Typ Kostmann) kommen für Transplantationen von Knochenmark oder fetalen Leberzellen in Frage. Bisher sind aber die Erfahrungen mit einer ursächlichen Therapie der Phagocytosestörungen gering. Eine Anwendung von Granulocytentransfusionen, wie sie bei sekundären Granulocytopenien bekannt ist (434), könnte eine weitere Therapiemöglichkeit werden. Komplementstörungen sind durch komplemententhaltende Plasmainfusionen oder durch Gabe konzentrierter Faktoren, wie es heute bereits beim heriditären angioneurotischem Ödem (C1-Inhibitormangel) möglich ist, angehbar. Ein der Immunstörung zugrunde liegender oder mitwirkender Zinkmangel kann durch orale Zinkgaben behandelt werden (482).

8.1 Gammaglobulingabe

Die Gammaglobuline können auf drei verschiedenen Wegen verabreicht werden. Zum einen ist eine intramuskuläre Injektion möglich. Üblich ist dabei eine Dosierung von 0,6 Gramm pro Kilogramm Körpergewicht und Monat. Diese Menge enthält in ihren 100 mg Immunglobulinen/kg/KG fast ausschließlich IgG (99 %). Da das Verfahren schmerzhaft ist, kann die Injektionslösung mit einer 1-prozentigen Procainlösung in einem Verhältnis von 1 zu 10 mit den Gammaglobulinen vermischt und in Form mehrerer, intraglutealer Depots verteilt werden. Maximal sollten nicht mehr als 20 bis 30 ml insgesamt und 5 ml pro Injektionsort und Sitzung verabreicht werden, da ansonsten Material in den Intravaskularraum übertreten und zu einer anaphylaktoiden Reaktion führen kann.

Eine intravenöse Gammaglobulingabe hat demgegenüber mehrere Vorteile (53/292). Sie führt schneller zu einem optimalen Blutspiegel, der erhöhte Katabolismus und die Verteilung in den Extravaskularraum wird verringert, und die unter anderem auch durch eine begrenzte Muskelmasse der Patienten mögliche Volumenlimitierung entfällt. Andererseits können sofort nach der Injektion anaphylaktische Reaktionen auftreten, die ohne Zeitverzögerung mit Adrenalin und Antihistaminika zu behandeln sind. Sie entstehen durch IgG-Aggregate, die wahrscheinlich über den Faktor C1q (s. auch (233)) eine Komplementaktivierung und eine Freisetzung vasoaktiver Substanzen (Kinine) auslösen. Daher wurde versucht, die Immunglobulinmoleküle durch Vorbehandlung (Zusatz des Enzyms Plasmin; Veränderungen der Disulfidbrücken) im Sinne einer höheren Toleranz durch den Patientenorganismus zu verändern. Meist wird dadurch aber gleichzeitig die Halbwertzeit der Moleküle (normal 23 Tage) verkürzt. Intravenös zu gebende Präparate enthalten 5 bis 10 g/100 ml Immunglobulinanteil, intramuskulär verabreichbare dagegen meist 16 g/100 ml. Magilavy u. a. (411) bzw. Nolte u. a. (473) berichteten über eine im ganzen erfolgreichere und für die Patienten angenehmere Anwendung intravenöser Präparate, die im Vergleich zur intramuskulären Gabe einen stärkeren Infektionsschutz aufwiesen.

Die dritte Möglichkeit besteht in der Plasmagabe (107/628). Zur Vermeidung einer Hepatitisübertragung ist eine strenge Spenderauswahl vorzunehmen. Unter Umständen - besonders im Säuglings- und Kleinkindesalter der Patienten -, wenn die notwendigen Plasmamengen noch gering sind (10 - 15 ml/kg/KG und Monat), sollte ein ständiger Plasmaspender gesucht werden. Dies kann der Vater sein. Der Vorteil der Plasmagabe liegt in der Zufuhr aller Immunglobulinklassen, also auch von IgA und IgM, die bei den beiden oben genannten Möglichkeiten in der Regel einen Anteil von weniger als 1 % ausmachen. Frischplasma oder tiefgefrorenes Frischplasma führen darüber hinaus nicht zu den beobachteten anaphylaktischen Erscheinungen.

Multiklassenpräparate mit "angereichertem" IgA oder IgM sind nach Hitzig (286) wenig effektiv. Tympner und Neuhaus (662) beurteilten die Gamma-A- und Gamma-B-Konzentrate allerdings positiver. Hyperimmunseren können dagegen bei rechtzeitiger Gabe sehr hilfreich sein. Kontraindiziert sind alle gammaglobulinenthaltenden Infusionen bei solchen Patienten, die Antikörper gegen Immunglobuline gebildet haben oder bilden könnten (siehe z. B. IgA-Mangel, Seite 34).

Ziel der Gammaglobulingabe ist ein Mindest-IgG-Spiegel von 200 - 300 mg/100 ml Serum. Daher können zu Beginn der Behandlung höhere Dosierungen notwendig werden.

8.2 Tabellarische Therapieübersicht der Störungen innerhalb der spezifischen Immunität

Tabelle 14: Therapieübersicht

	Gamma-globulin-gabe	Plasma-infu-sionen	Transplantation von Knochenmark oder fetalen Leberzellen und/oder	Transplantation von fetalem Thymus oder lymphocyten-freiem Thymusepithel	Gabe von Trans-fer-faktor	Gabe von Thymo-sin	
Transitorische Hypogammaglobulinämie im Säuglingsalter	-/(+)	-/(+)					
Isolierter IgA-Mangel	-	-					
Isolierter IgM-Mangel	-	+					
Andere Hypogammaglobulinämien	+	+					Transcobalamin-II-Mangel: Vitamin-B_{12}-Gabe
DiGeorge-Syndrom:							
a) komplett			+	+			
b) partiell			+	+	(+)	(+)	

\- = nicht notwendig, ineffektiv oder wegen anaphylaktoider Komplikationen kontraindiziert

\+ = Teil- oder Vollnormalisierung versprechend

(+) = nicht regelmäßig notwendig oder mit nicht eindeutigem Effekt

Fortsetzung der Tabelle 14

	Gamma-globulin-gabe	Plasma-infu-sionen	Transplantation von Knochenmark oder fetalen Leberzellen und/oder	Transplantation von fetalem Thymus oder lymphocyten-freiem Thy-musepithel	Gabe von Trans-fer-faktor	Gabe von Thymo-sin	
Nukleosidphosphorylase-mangel			(+)				Enzymzufuhr durch Infusion von Spender-erythrocyten
Chronische mukokutane Candidiasis			(+)	(+)	+	(+)	
Ataxia teleangiectatica	(+)	(+)	+	+			Kein Einfluß auf die neurologischen Symptome
Wiskott-Aldrich-Syndrom			+		+	(+)	
(Schwere) kombinierte Immundefekte	+	+	+	+			Keimfreier Aufenthalt bis zur Transplantation; ADA-Mangel: Enzymsubstitution
Ausnahmen:							
Nezelof-Syndrom	-/+	-/+	+	+	(+)	(+)	
CID mit Zwergwuchs	-/+	-/+	(+)	(+)		(+)	
Retikuläre Dysgenesie			+				

9 Häufigkeit und Verteilung

(der Immunstörungen und Beziehung zu HLA-Typen oder Chromosomenanomalien)

Die zunehmenden Möglichkeiten in der Diagnostik und deren Anwendung zeigen, daß die primären Immundefekte gar nicht so selten sind. Eine genaue Angabe über ihre Häufigkeit ist nicht möglich, da

1.) einige Immunstörungen definitionsabhängig sind (z. B. die transitorische Hypogammaglobulinämie im Säuglingsalter) und diese Definitionen und die altersabhängigen Normbereiche (z. B. der Immunglobulinkonzentrationen) unterschiedlich gewertet werden;
2.) manche Immunstörungen symptomlos bleiben und damit oft der klinischen Beobachtung entgehen (IgA-Mangel, C2-Mangel) und
3.) da die diagnostischen Möglichkeiten nicht ausreichen oder nicht ausreichend angewendet werden können.

Es ist bekannt, daß der IgA-Mangel mit einer Häufigkeit von 0,1 bis 0,2 % in der Gesamtbevölkerung vorkommt. Daneben dürfte auch die transitorische Hypogammaglobulinämie der Säuglinge bei Beachtung der altersentsprechenden Immunglobulinkonzentrationen in einer ähnlichen Größenordnung auftreten (lt. Literaturstelle 662 rund 0,4 % der stationär behandelten Kinder). Ein Alpha-1-Antitrypsinmangel tritt mit vergleichbarer Frequenz, nämlich etwa 0,1 %, in der Bevölkerung auf. In Japan wurden die Immunstörungen mit einer Inzidenz von etwa einem betroffenen Patienten auf 100.000 Personen beobachtet.

Eine sich über 10 Jahre erstreckende, japanische Untersuchung ergab einen Anteil von etwa

40 % für Defekte im B-Zellsystem,
5 % für Defekte im T-Zellsystem,
40 % für kombinierte Defekte im T- und B-Zellsystem und etwa
15 % für Störungen des Phagocytose- und Komplementsystems (267).

Stiehm (630) gibt Werte von 60 % (ohne IgA-Mangel) für die 1. Gruppe, 25 % für kombinierte Defekte und die restlichen 15 % für Störungen im T-Zell-, dem Phagocytose- und dem Komplementsystem an.

Hier zeigt sich aber deutlich, daß einmal in der ersten Zusammenstellung der IgA-Mangel unterrepräsentiert sein muß oder aber in Japan seltener vorkommt, und zum zweiten, daß die Komplementstörungen nach den zitierten Angaben eine Rarität sein sollen. Es gibt aber auch Mitteilungen, die über einen homozygoten C2-Mangel unter 10.000 untersuchten Personen berichten. Wenn diese Beobachtung Allgemeingültigkeit haben sollte, und wenn die große Gruppe der Patienten mit den sogenannten variablen, nicht klassifizierbaren Immundefekten zahlenmäßig genauer erfaßt werden, ist mit einer Gesamtinzidenz der primären Defektimmunopathien im Promillebereich zu rechnen. Einschränkend muß allerdings gesagt werden, daß ein großer Teil der Störungen nur vorübergehender Natur ist oder asymptomatisch verläuft.

Bei Ausnutzung aller diagnostischen Möglichkeiten können mehr Fälle erkannt und klassifiziert werden. Das beweist das Komplementsystem, in dem inzwischen Mangelzustände für alle 9 Komponenten nachgewiesen wurden. Ein anderes Beispiel sind die SCID, bei denen 1968 von Hitzig u. a. (289) 71 Fälle und 1976 von Hitzig und Kenny (291) bereits 434 Fälle zusammengestellt werden konnten. Die Inzidenz für SCID wird von den letztgenannten Autoren mit 1 : 30.000 für die Schweiz, 1 : 100.000 für die USA und 1 : 16.000 für Autopsiematerial angegeben.

Immunstörungen werden in allen Rassen beobachtet. Die häufigeren Mitteilungen aus Nordamerika, Europa und Japan sind mit der besseren ärztlichen Versorgung und den größeren diagnostischen Möglichkeiten zu erklären.

Eine erhöhte Frequenz von Immundefekten bei bestimmten HLA-Typen ist bisher nur beim Mangel des 2. und 4. Komple-

mentfaktors gesichert. Im übrigen befindet sich auch das Strukturgen des Faktors B (Bf; B factor) in unmittelbarer Nähe der HLA-Region (325). Evers u. a. (193) beobachteten in einer Gruppe von 13 Patienten mit primären Immunstörungen eine erhöhte Häufigkeit des HLA-Typs A2 (92,3 % anstatt 60,8 % in der Kontrolle) und eine geringere Häufigkeit der Typen A9 (7,6 % anstatt 25 %) und B8 (0 % anstatt 21,0 %).

Eine Kasuistik, in der die HLA-Typen eine besondere Rolle spielen, soll im folgenden ausführlicher wiedergegeben werden:
Schuurman u. a. (582) sahen zwei Patienten mit schwerer Hypogammaglobulinämie, verminderter T-Lymphocytenzahl und fehlenden HLA-A- und -B-Determinanten auf den Blutlymphocyten. B-Lymphocyten waren zwar vorhanden, differenzierten sich aber nicht zu Plasmazellen aus. Nur nach Stimulation mit Candidaantigen und PWM proliferierten die Lymphocyten im normalen Umfang. Ein schwerer Thymus- oder T-Zelldefekt war nicht erkennbar. Ebenso gab es keine Anzeichen für einen strukturellen Gendefekt der HLA-Region auf dem 6. Chromosom. Insgesamt gesehen wird der Eindruck erweckt, als wenn zwischen dem Immundefekt und dem Fehlen der HLA-Determinanten ein kausaler Zusammenhang bestehen würde. Möglich wäre ein selektiver Membrandefekt oder ein andersartiger Defekt, der die Interaktion zwischen den T- und B-Lymphocyten negativ beeinflußt.

Ähnliches, nämlich fehlende HLA-A- und -B-Determinanten auf den Lymphocyten und Thrombocyten bei vorhandenen HLA-D-Determinanten, beobachteten vorher bereits Touraine u. a. (654).

Chromosomenaberrationen wurden zwar bei Patienten mit Immundefekten beschrieben, ein direkter Zusammenhang konnte aber nie bewiesen werden (Anomalie des Chromosoms 18 beim IgA-Mangel, s. Seite 38; Trisomie 21 beim Morbus Down; Chromosomenanomalien bei verminderten Immunglobulinkonzentrationen (118) bzw. Trisomie B beim SCID (116)).

10 Autoimmunerkrankungen, Atopien und Malignomhäufigkeit

10.1 Autoimmunerkrankungen und Atopien

Autoimmunerkrankungen oder Atopien scheinen auf den ersten Blick im Widerspruch zu einem Immunmangel zu stehen. Wenn man aber daran denkt, daß die Immunität gestört und nur selten in allen Untersystemen fehlt, wird einem das gehäufte Auftreten von Autoantikörpern, Autoimmunerkrankungen oder Immunkomplexablagerungen mit ihren Folgen und die höhere Frequenz von Atopien weniger paradox sein. So findet man bei Defekten im T- und B-Zellsystem oder im Komplementsystem (vgl. Tabelle 5 Seite 125 und Tabelle 10 Seite 234) sowie bei Phagocytosestörungen vermehrt Autoantikörper und eine Symptomatik, die zu den Autoimmunerkrankungen gezählt werden muß (autoimmunhämolytische Anämien, Lupus erythematodes, rheumatoide Arthritis, perniziöse Anämie, idiopathische thrombocytopenische Purpura, chronisch aktive Hepatitiden usw. (30)).

Unter 352 Patienten mit primären Immunstörungen fanden sich 32 (9,1 %) mit Autoimmun- oder Kollagenkrankheiten (267). Die Inzidenz von Autoimmunerkrankungen in der Verwandtschaft der Patienten war dagegen um ein Vielfaches geringer (unter 0,5 %). Friedman u. a. (207) glauben in der Verwandtschaft von Patienten mit Ataxia teleangiectatica und mit variablem Immundefekt bei positiver Familienanamnese des Immundefektes eine signifikante Erhöhung von Autoantikörpern gegen Schilddrüsen- und Magenwandbestandteile gefunden zu haben. Möglicherweise besitzen die betroffenen Verwandten ebenfalls eine - wenn auch nicht so ausgeprägte - Immunstörung. Ein weiterer Hinweis auf den Zusammenhang zwischen Autoimmunerkrankung und Immunmangel wird deutlich, wenn man an den Stillstand oder die geringere Progredienz des Autoimmunprozesses denkt, die manchmal nach einer Immunrekonstitution - z. B. nach einer erfolgreichen Knochenmarkstransplantation - beobachtet werden konnten.

Pathogenetisch können sich folgende Zusammenhänge ergeben:

1.) Eine ungenügende Immunantwort auf Erreger kann zur Freisetzung sogenannter sequestrierter Antigene (= natürliche Autoantigene) führen.
2.) Eindringende Erreger oder Fremdpartikel können mit körpereigenen Antigenen kreuzreagieren und so eine Autosensibilisierung auslösen (evtl. beim IgA-Mangel).
3.) Körpereigene Antigene können durch Erreger modifiziert werden, so daß die spezifische Immuntoleranz verlorengeht.
4.) Antigendeterminanten von Erregern oder von Fremdpartikeln können mit Antigendeterminanten körpereigener Bestandteile ein gemeinsames Kombinationsantigen bilden.
5.) Durch einen Defekt der T-Suppressorzellen kann die im Fetalleben erworbene Immuntoleranz aufgehoben werden und eine Autoimmunantwort durch Autoantikörper oder gegen den eigenen Organismus gerichtete Zellen erfolgen.
6.) Das vermehrte Entstehen von Immunkomplexen und die folgenden Schädigungen nach Ablagerung derselben kann durch chronische Antigenzufuhr oder ungenügenden Abbau der Immunkomplexe (evtl. beim Komplementfaktormangel) bedingt sein.

Einschränkend sollte man allerdings bedenken, daß das Auftreten von Autoantikörpern nicht gleichbedeutend mit einer Autoimmunerkrankung ist.

Neben den Autoimmunerkrankungen sind auch die zum Formenkreis der Atopien gehörenden Erscheinungen bei Patienten mit Immunmangel, und dabei besonders bei denen mit IgA-Mangel, gehäuft anzutreffen. Hayakawa u. a. (267) berichteten über eine Inzidenz von 18,8 % in der Gesamtgruppe der Patienten. Am häufigsten manifestierten sich Ekzeme und das Asthma bronchiale. Auffallend war bei der Familienuntersuchung, in der 1,3 % der Verwandten Allergien zeigten, daß in der mütterlichen Verwandtschaft der Patienten mit T-Zelldefekt dieser Prozentsatz auf 17,4 % gegenüber 1,4 % in der väterlichen Verwandtschaft anstieg.

Es ist wahrscheinlich, daß bei einem fehlenden Schleimhautschutz durch das Sekret-IgA und wahrscheinlich auch bei fehlenden Faktoren des Komplement- und Properdinsystems die allergieauslösenden Substanzen leichter in den Organismus eindringen sowie dort länger verweilen können und so eher zu einer Sensibilisierung führen.

Vereinzelt wurde bei Patienten mit Antikörpermangel eine weitere Besonderheit, nämlich eine Alopecia areata, beobachtet. Eine Zuordnung zu den Autoimmunphänomenen ist fraglich (315/636).

10.2 Malignomhäufigkeit bei Patienten mit primären Immundefekten

Schon den Erstbeschreibern der primären Immundefekte fiel die erhöhte Malignomrate der Patienten auf. Genaue Angaben, um das Wievielfache die Malignomrate über der Norm liegt, können leider nicht gemacht werden, da z. B. nicht alle primären Immundefekte diagnostiziert werden oder manche Patienten (z. B. mit SCID) vor der klinischen Manifestierung des Malignom versterben. Geschätzt wird eine auf das 100- bis 200-fache gesteigerte Malignomhäufigkeit (121).

Entsprechend der unterschiedlichen Ausprägung der Immunstörungen werden auch differente Prozentzahlen für die Malignomrate beobachtet (58/121/216). Nach Spector u. a. (617), die Angaben über insgesamt 3.356 Patienten mit primären Störungen der spezifischen Immunität zusammengestellt haben, betragen die Prozentzahlen für Patienten mit

Wiskott-Aldrich-Syndrom	15,4 %,
Ataxia teleangiectatica	11,7 %,
selektivem IgM-Mangel	10,0 %,
variablen Immundefekten	4,3 %,
SCID	1,5 % und mit
X-chromosomal rezessiv vererbter Hypogammaglobulinämie (Typ Bruton)	0,7 %.

Während die relativ seltenen Malignome beim selektiven IgA-Mangel bevorzugt im mittleren Lebensalter und bei den variablen Immundefekten im späteren Lebensalter auftreten, manifestieren sie sich bei den anderen Immundefekten bereits in den ersten beiden Lebensjahrzehnten (342/617). Dabei finden sich folgende Malignomtypen (nach 616; s. auch (617)):

Tumortyp	Kinder mit primären Immun-defekten	unselektierte Kinder
Lymphom	63 %	10,6 %
(davon Non-Hodgkin-Lymphome)	(41 %)	(6,2 %)
Leukämien	21,5 %	33,8 %
Tumoren im ZNS	6,6 %	19,2 %
Neuroblastom	0,6 %	6,4 %
Wilms-Tumor	0,6 %	6,1 %
Knochentumor	-	4,5 %
Rhabdomyosarkom	-	3,6 %
Andere	7,8 %	15,8 %

Wenn man die Non-Hodgkin-Lymphome und die lymphatischen Leukämien - jeweils nach den Oberflächenmerkmalen - in B-, T- oder Null-Zelltypen klassifiziert, ergeben sich folgende Prozentanteile (nach 616/617):

Phänotyp	Kinder mit primären Immundefekten (616)	Patienten (617)	unselektierte Kinder
B-ähnlich	78 %	64 %	12 %
T-ähnlich	22 %	18 %	18 %
Null-Typ	-	18 %	70 %

Als mögliche Gründe für die vermehrte Malignomentstehung sind zu nennen:

1.) Eine abgeschwächte oder fehlende Immunantwort auf kanzerogene Reize (evtl. Viren).

2.) Eine defekte Überwachung der entarteten Zellen durch das Immunsystem. Diese Möglichkeit hat wahrscheinlich keine primäre Bedeutung, da das Verteilungsmuster der Tumortypen von der Norm abweicht und dies damit nicht erklärt werden könnte. Allerdings könnte eine defekte Eliminierungsfunktion des Immunsystems die Ausbreitung maligner Zellen begünstigen.

3.) Eine chronische Überstimulierung der verbleibenden Zellen mit Immunfunktion, die damit evtl. auch einer

höheren Mutationsgefahr ausgesetzt sind. Dafür spräche die Anhäufung von Malignomen lymphoretikulärer Herkunft sowie die Vermehrung der Non-Hodgkin-Lymphome und der Leukämien vom B-Zelltyp. Eine Vermehrung der Non-Hodgkin-Lymphome (Risikofaktor auf das 44,9-fache erhöht) zeigte sich übrigens auch bei Patienten mit Nierentransplantaten, denen aus Transplantationsgründen die Immunität supprimiert wurde (205). Patienten mit Immundefekt befinden sich in einer vergleichbaren Situation.

4.) Der Immundefekt und die Malignomentstehung könnten unabhängig voneinander durch einen gemeinsamen Grunddefekt entstehen. Als Beispiel ist die bei der Ataxia teleangiectatica und beim Bloom-Syndrom bekannte Chromosomenbrüchigkeit zu nennen.

11 Literaturverzeichnis (+)

(1) Abdou, N. I./Abdou, N. L.
Bone marrow: the bursa equivalent in man?
Science 175 (1972); S. 446 - 448

(2) Abdou, N. I./Hebert, J./Pascual, E./Carroll, E. T./ Schumacher, H. R./Miller, M./Colman, R. W./South, M. A.
Salivary secretory component (SC) deficiency and fibrinolytic system abnormality in Behcet's disease (BD)
Clinical Research 24 (1976); S. 324 A (Abstrakt)

(3) Abo, W./Chiba, S./Yamanaka, T./Nakao, T./Hara, M./ Tagaya, I.
Paralytic poliomyelitis in a child with agammaglobulinemia
European Journal of Pediatrics 132 (1979); S. 11 - 16

(4) Abramson, N./Alper, C. A./Lachmann, P. J./Rosen, F. S./ Jandl, J. H.
Deficiency of C3-inactivator in man
Journal of Immunology 107 (1971); S. 19 - 27

(5) Ackeret, C./Plüss, H. J./Hitzig, W. H.
Hereditary severe combined immunodeficiency and adenosine deaminase deficiency
Pediatric Research 10 (1976); S. 67 - 70

(6) Ackerman, S. K./Friend, P. S./Hoidal, J. R./Douglas, S. D.
Production of C2 by human alveolar macrophages
Immunology 35 (1978); S. 369 - 372

(7) Aggett, P. J./Harries, J. T./Harvey, B. A. M./Soothill, J. F.
An inherited defect of neutrophil mobility in Shwachman syndrome
Journal of Pediatrics 94 (1979); S. 391 - 394

(+) Zitierte Literaturstellen, die nicht persönlich eingesehen wurden, sind in der Anmerkung auf der jeweiligen Textseite vermerkt.

(8) Agnello, V.
Complement deficiency states
Medicine 57 (1978); S. 1 - 23

(9) Agnello, V./de Bracco, M. M. E./Kunkel, H. G.
Hereditary C2 deficiency with some manifestations of systemic lupus erythematosus
Journal of Immunology 108 (1972); S. 837 - 840

(10) Aguilar, L./Lisker, R./Hernández-Peniche, J./Martinez-Villar, C.
A new syndrome characterized by mental retardation, epilepsy, palpebral conjunctival telangiectasias and IgA deficiency
Clinical Genetics 13 (1978); S. 154 - 158

(11) Aldrich, R. A./Steinberg, A. G./Campbell, D. C.
Pedigree demonstrating a sex-linked recessive condition characterized by draining ears, eczematoid dermatitis and bloody diarrhea
Pediatrics 13 (1954); S. 133 - 139

(12) Allison, A. C./Hovi, T./Watts, R. W. E./Webster, A. D. B.
Immunological observations on patients with Lesch-Nyhan syndrome, and on the role of de-novo purine synthesis in lymphocyte transformation
Lancet 1975 II; S. 1179 - 1183

(13) Alper, C. A./Abramson, N./Johnston, R. B./Jandl, J. H./Rosen, F. S.
Increased susceptibility to infection associated with abnormalities of complement-mediated functions and of the third component of complement (C3)
New England Journal of Medicine 282 (1970); S. 349 - 354

(14) Alper, C. A./Bloch, K. J./Rosen, F. S.
Increased susceptibility to infection in a patient with type II essential hypercatabolism of C3
New England Journal of Medicine 288 (1973); S. 601 - 606

(15) Alper, C. A./Colten, H. R./Gear, J. S. S./Rabson, A. R./Rosen, F. S.
Homozygous human C3 deficiency: the role of C3 in antibody production, $C\overline{1s}$-induced vasopermeability, and cobra venom-induced passive hemolysis
Journal of Clinical Investigation 57 (1976); S. 222 - 229

(16) Alper, C. A./Colten, H. R./Rosen, F. S./Rabson, A. R./MacNab, G. M./Gear, J. S. S.
Homozygous deficiency of C3 in a patient with repeated infections
Lancet 1972 II; S. 1179 - 1181

(17) Alper, C. A./Rosen, F. S.
Increased susceptibility to infection in patients with defects affecting C3
in: Birth Defects: Original Article Series; Vol. XI, Nr. 1
Bergsma, D. (Hrsg.)
Immunodeficiency in man and animals
Sinauer Ass., Sunderland/USA (1975); S. 301 - 305

(18) Alper, C. A./Rosen, F. S./Lachmann, P. J.
Inactivator of the third component of complement as an inhibitor in the properdin pathway
Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 69 (1972); S. 2910 - 2913

(19) Alpert, E./Isselbacher, K. J./Drysdale, J. W.
Beta-fetoprotein: identification as normal liver ferritin
Lancet 1973 I; S. 43 - 44

(20) Alter, B. P./Potter, N. U./Li, F. P.
Classification and aetiology of the aplastic anaemias
in: Thomas, E. D. (Hrsg.)
Clinics in haematology: aplastic anaemia Vol. 7 Nr. 3
Saunders Comp., London (1978); S. 431 - 465

(21) Altman, A. R.
Thoracic wall invasion secondary to pulmonary aspergillosis: a complication of chronic granulomatous disease of childhood
American Journal of Roentgenology 129 (1977); S. 140 - 142

(22) Altman, L. C./Snyderman, R./Blaese, R. M.
Abnormalities of chemotactic lymphokine synthesis and mononuclear leukocyte chemotaxis in Wiskott-Aldrich syndrome
Journal of Clinical Investigation 54 (1974); S. 486 - 493

(23) Amato, D./Freedman, M. H./Saunders, E. F.
Granulopoiesis in severe congenital neutropenia
Blood 47 (1976); S. 531 - 538

(24) Ammann, A. J.
T cell and T - B cell immunodeficiency disorders (Symposium on the child with recurrent infection)
Pediatric Clinics of North America 24 (1977); S. 293 - 311

(25) Ammann, A. J./Cain, W. A./Ishizaka, K./Hong, R./Good, R. A.
Immunoglobulin E deficiency in ataxia-telangiectasia
New England Journal of Medicine 281 (1969); S. 469 - 472

(26) Ammann, A. J./Hong, R.
Selective IgA deficiency: presentation of 30 cases and a review of the literature
Medicine 50 (1971); S. 223 - 236

(27) Ammann, A. J./Hong, R.
Cellular immunodeficiency disorders: a) immunodeficiency with thymoma (Good's syndrome) and b) episodic lymphopenia with lymphocytotoxin (immunologic amnesia)
in: Stiehm, E. R./Fulginiti, V. A.

Immunologic disorders in infants and children
Saunders Comp., Philadelphia/USA (1973); a) S. 255 - 259 und b) S. 266 - 267

(28) Ammann, A. J./Meuwissen, H. J./Good, R. A./Hong, R.
Successful bone marrow transplantation in a patient with humoral and cellular immunity deficiency
Clinical and Experimental Immunology 7 (1970); S. 343 - 353

(29) Ammann, A. J./Sutliff, W./Millinchick, E.
Antibody-mediated immunodeficiency in short-limbed dwarfism
Journal of Pediatrics 84 (1974); S. 200 - 203

(30) Ammann, A. J./Wara, D. W./Pillarisetty, R. J./Talal, N.
The prevalence of autoantibodies in T-cell, B-cell, and phagocytic immunodeficiency disorders
Clinical Immunologa and Immunopathology 14 (1979); S. 456 - 466

(31) Andrews, R. B./Dunn, C. D. R./Jolly, J./Jones, J. B./ Lange, R. D.
Some immunological and haematological aspects of human cyclic neutropenia
Scandinavian Journal of Haematology 22 (1979); S. 97 - 104

(32) Ascorbate and Chediak-Higashi syndrome
(ohne Verfasserangaben)
Nutrition Reviews 35 (1977); S. 170 - 172

(33) Asherson, G. L.
Immunodeficiency disorders
Practitioner 214 (1975); S. 494 - 501

(34) Assimeh, S. N./Painter, R. H.
a) The identification of a previously unrecognized subcomponent of the first component of complement
b) The macromolecular structure of the first component

of complement
Journal of Immunology 115 (1975); a) S. 482 - 487 und b) S. 488 - 494

(35) Atwater, J. S./Tomasi, T. B.
Suppressor cells and IgA deficiency
Clinical Immunology and Immunopathology 9 (1978); S. 379 - 384

(36) Azimi, P. H./Bodenbender, J. G./Hintz, R. L./Kontras, S. B.
Chronic granulomatous disease in three female siblings
JAMA 206 (1968); S. 2865 - 2870

(37) Bach, F. H./Albertini, R. J./Joo, P./Anderson, J. L./ Bortin, M. M.
Bone-marrow transplantation in a patient with the Wiskott-Aldrich syndrome
Lancet 1968 II; S. 1364 - 1366

(38) Bachmann, R.
Studies on the serum γA-globulin level: III. The frequency of A-γA-globulinemia
Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation 17 (1965); S. 316 - 320

(39) Badwey, J. A./Curnutte, J. T./Karnovsky, M. L.
The enzyme of granulocytes that produces superoxide and peroxide
New England Journal of Medicine 300 (1979); S. 1157 - 1160

(40) Baehner, R. L.
Molecular basis for functional disorders of phagocytes
Journal of Pediatrics 84 (1974); S. 317 - 327

(41) Baehner, R. L.
Use of the nitro blue tetrazolium test in clinical pediatrics
American Journal of Diseases of Children 128 (1974); S. 449 - 451

(42) Baehner, R. L./Johnston, R. B./Nathan, D. G.
Comparative study of the metabolic and bactericidal characteristics of severely glucose-6-phosphate-dehydrogenase-deficient polymorphonuclear leukocytes and leukocytes from children with chronic granulomatous diesease
RES - Journal of Reticuloendothelial Society 12 (1972); S. 150 - 169

(43) Baehner, R. L./Karnovsky, M. L.
Deficiency of reduced nicotinamide-adenine dinucleotide oxidase in chronic granulomatous disease
Science 162 (1968); S. 1277 - 1279

(44) Baehner, R. L./Nathan, D. G.
Quantitative nitroblue tetrazolium test in chronic granulomatous disease
New England Journal of Medicine 278 (1968); S. 971 - 976

(45) Ballow, M.
Phylogenetics and ontogenetics of the complement systems
in: Day, N. K./Good, R. A. (Hrsg.)
Biological amplification systems in immunology (Comprehensive immunology; Band 2)
Plenum Medical Book Comp., New York (1977); S. 183 - 204

(46) Ballow, M./Day, N. K./Biggar, W. D./Park, B. H./Yount, W. J./Good, R. A.
Reconstitution of C1q after bone marrow transplantation in patients with severe combined immunodeficiency
Clinical Immunology and Immunopathology 2 (1973); S. 28 - 35

(47) Ballow, M./Shira, J. E./Harden, L./Yang, S. Y./Day, N. K.
Complete absence of the third component of complement in man
Journal of Clinical Investigation 56 (1975); S. 703 - 710

(48) Bannatyne, R. M./Skowron, P. N./Weber, J. L.
Job's syndrome - a variant of chronic granulomatous disease. Report of a case
Journal of Pediatrics 75 (1969); S. 236 - 242

(49) Bar-Shavit, Z./Stabinsky, Y./Fridkin, M./Goldman, R.
Tuftsin-macrophage interaction: specific binding and augmentation of phagocytosis
Journal of Cellular Physiology 100 (1979); S. 55 - 62

(50) Barandun, S.
Klinik kindlicher Immunopathien (Referat)
Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie, 55. Tag (1971); S. 189 - 199

(51) Barandun, S.
Klinik kindlicher Immunopathien
Medizinische Welt 23 (1972); S. 1533 - 1535

(52) Barandun, S./Morell, A./Skvaril, F./Oberdorfer, A.
Deficiency of κ- or λ-type immunoglobulins
Blood 47 (1976); S. 79 - 89

(53) Barandun, S./Skvaril, F./Morell, A.
Prophylaxe und Therapie mit Gammaglobulin: Allgemeine Charakterisierung und klinische Anwendung von Gammaglobulinpräparaten
Schweizerische medizinische Wochenschrift 106 (1976); a) S. 533 - 542 und b) S. 580 - 587

(54) Bazaral, M./Hamburger, R. N.
Standardization and stability of immunoglobulin E (IgE)
Journal of Allergy and Clinical Immunology 49 (1972); S. 189 - 191

(55) Beitzke, A./Rossipal, E.
Zur Klinik und Differentialdiagnose des Antikörpermangelsyndroms (AMS) Typ Bruton
Wiener klinische Wochenschrift 86 (1974); S. 749 - 753

(56) Bellanti, J. A.
Immunology II
Saunders Comp., Philadelphia/USA (1978)

(57) Bellanti, J. A./Cantz, B. E./Schlegel, R. J.
Accelerated decay of glucose 6-phosphate dehydrogenase activity in chronic granulomatous disease
Pediatric Research 4 (1970); S. 405 - 411

(58) Belohradsky, B. H./Finstad, J./Fudenberg, H. H./Good, R. A./Kunkel, H. G./Rosen, F.
Meeting report of the second international workshop on primary immunodeficiency diseases in man
Clinical Immunology and Immunopathology 2 (1974); S. 281 - 295

(59) Belohradsky, B. H./Lösel, E./Marget, W.
Eisenmangel und Infektionsimmunität
Therapiewoche 28 (1978); S. 7728 - 7745

(60) Berenberg, J. L./Ward, P. A.
Chemotactic factor inactivator in normal human serum
Journal of Clinical Investigation 52 (1973); S. 1200 - 1206

(61) Berendes, H./Bridges, R. A./Good, R. A.
A fatal granulomatosus of childhood. The clinical study of a new syndrome
Minnesota Medicine 40 (1957); S. 309 - 312

(62) Bergmann, K.-C.
Immunglobulin E - Aufbau, Bestimmung und Bedeutung
Zeitschrift innerer Medizin 32 (1977); S. 528 - 533

(63) Bergsma, D. (Hrsg.)
Immunodeficiency in man and animals
(Birth defects: original article series; Vol. XI, Nr. 1)
Sinauer Ass., Sunderland/USA (1975)

(64) Berkel, A. I./Ersoy, F./Epstein, L. B./Spitler, L. E.
Transfer factor therapy in ataxia-telangiectasia
Clinical and Experimental Immunology 29 (1977); S. 376 - 384

(65) Berkel, A. I./Loos, M./Sanal, Ö./Mauff, G./Güngen, Y./Örs, Ü./Ersoy, F./Yegin, O.
Clinical and immunological studies in a case of selective complete C1q deficiency
Clinical and Experimental Immunology 38 (1979); S. 52 - 63

(66) Bernier, G. M./Gunderman, J. R./Ruymann, F. B.
Kappa-chain deficiency
Blood 40 (1972); S. 795 - 805

(67) Berrens, L./de la Faille, H. B./Borst-Eilers, E.
HLA-linked C2 deficiency in a Dutch patient with systemic lupus erythematosus
Journal of Clinical Pathology 32 (1979); S. 528 - 533

(68) Betke, K.
Erkrankungen des Blutes und der blutbildenden Organe: Wiskott-Aldrich-Syndrom
in: Lehrbuch der Kinderheilkunde/Keller-Wiskott
Hrsg.: Wiskott, A. u. a.
Thieme Verlag, Stuttgart (1977); S. 21.45

(69) Bianco, C.
Plasma membrane receptors for complement
in: Day, N. K./Good, R. A. (Hrsg.)
Biological amplification systems in immunology (Comprehensive immunology; Band 2)
Plenum Medical Book Comp., New York/USA (1977); S. 69 - 84

(70) Bielka, H. (Hrsg.)
Molekulare Biologie der Zelle
G. Fischer Verlag, Stuttgart (1973)

(71) Bier, O. G./Götze, D./Mota, I./Dias da Silva, W.
Experimentelle und klinische Immunologie
Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York (1979)

(72) Bierbach, H./Holzmann, H.
Das Zinkmangelsyndrom
Deutsche medizinische Wochenschrift 104 (1979); S. 918 - 922

(73) Biggar, W. D./Giblett, E. R./Ozere, R. L./Grover, B. D.
A new form of nucleoside phosphorylase deficiency in two brothers with defective T-cell function
Journal of Pediatrics 92 (1978); S. 354 - 357

(74) Biggar, W. D./Good, R. A.
Immunodeficiency in ataxia-telangiectasia
in: Birth defects: original article series; Vol. XI, Nr. 1
Bergsma, D. (Hrsg.)
Immunodeficiency in man and animals
Sinauer Ass., Sunderland/USA (1975); S. 271 - 276

(75) Biggar, W. D./Park, B. H./Stutman, O./Gajl-Peczalska, K./Good, R. A.
Fetal thymus transplantation: experimental and clinical observations
in: Birth defects: original article series; Vol. XI, Nr. 1
Bergsma, D. (Hrsg.)
Immunodeficiency in man and animals
Sinauer Ass., Sunderland/USA (1975); S. 361 - 366

(76) Bisno, A. L.
Hyposplenism and overwhelming pneumococcal infection: a reappraisal
American Journal of the Medical Sciences 262 (1971); S. 101 - 107

(77) Björksten, B./Bäck, O./Hägglöf, B./Tärnvik, A.
Immune function in Down's syndrome
in: Güttler, F. u. a. (Hrsg.)

Inborn errors of immunity and phagocytosis
MTP Press Limited, Falcon House/England (1979);
S. 189 - 198

(78) Bläker, F.
Antikörpermangelsyndrome
Deutsche medizinische Wochenschrift 98 (1973); S. 1934

(79) Blaese, R. M./Strober, W./Waldmann, T. A.
Immunodeficiency in the Wiskott-Aldrich syndrome
in: Birth defects: original article series; Vol. XI, Nr. 1
Bergsma, D. (Hrsg.)
Immunodeficiency in man and animals
Sinauer Ass., Sunderland/USA (1975); S. 250 - 254

(80) Blecher, T. E./Soothill, J. F./Voyce, M. A./Walker, W. H. C.
Antibody deficiency syndrome: a case with normal immunoglobulin levels
Clinical and Experimental Immunology 3 (1968); S. 47 - 56

(81) Bloom, D.
The syndrome of congenital telangiectatic erythema and stunted growth
Journal of Pediatrics 68 (1966); S. 103 - 113

(82) Blum, L./Lee, K./Lee, S. L./Barone, R./Wallace, S. L.
Hereditary C1s deficiency
Federation Proceedings; Federation of American Societies for Experimental Biology 35 (1976); S. 655 (Abstrakt-Nr. 2480)

(83) Blum, R./Geller, G./Fish, L. A.
Recurrent severe staphylococcal infections, eczematoid rash, extreme elevations of IgE, eosinophilia, and divergent chemotactic responses in two generations
Journal of Pediatrics 90 (1977); S. 607 - 609

(84) Blume, R. S./Wolff, S. M.
The Chediak-Higashi syndrome: studies in four patients

and a review of the literature
Medicine 51 (1972); S. 247 - 280

(85) Boackle, R. J./Johnson, B. J./Caughman, G. B.
An IgG primary sequence exposure theory for complement activation using synthetic peptides
Nature 282 (1979); S. 742 - 743

(86) Bodensteiner, J. B./Morris, H. H./Howell, J. T./Schochet, S. S.
Chronic ECHO type 5 virus meningoencephalitis in X-linked hypogammaglobulinemia: treatment with immune plasma
Neurology 29 (1979); S. 815 - 819

(87) Boder, E.
Ataxia-telangiectasia: some historic, clinical and pathologic observations
in: Birth defects: original article series; Vol. XI, Nr. 1
Bergsma, D. (Hrsg.)
Immunodeficiency in man and animals
Sinauer Ass., Sunderland/USA (1975); S. 255 - 270

(88) Boenig, H./Bertolini, R.
Leitfaden der Entwicklungsgeschichte des Menschen
VEB G. Thieme Verlag, Leipzig (1971)

(89) Bone-marrow transplant from an unrelated donor for chronic granulomatous disease
(Ohne Verfasserangaben)
Lancet 1977 I; S. 210 - 213

(90) Borregaard, N./Johansen, K. S./Taudorff, E./Wandall, J. H.
Cytochrome b is present in neutrophils from patients with chronic granulomatous disease
Lancet 1979 I; S. 949 - 951

(91) Bortin, M. M./Rimm, A. A.
Severe combined immunodeficiency disease:

characterization of the disease and results of transplantation
JAMA 238 (1977); S. 591 - 600

(92) Borzy, M. S./Hong, R./Horowitz, S. D./Gilbert, E./Kaufman, D./DeMendonca, W./Oxelius, V.-A./Dictor, M./Pachman, L.
Fatal lymphoma after transplantation of cultured thymus in children with combined immunodeficiency disease
New England Journal of Medicine 301 (1979); S. 565 - 568

(93) Boxer, G. J./Holmsen, H./Robkin, L./Bang, N. U./Boxer, L. A./Baehner, R. L.
Abnormal platelet function in Chediak-Higashi syndrome
British Journal of Haematology 35 (1977); S. 521 - 533

(94) Boxer, L. A.
Immunological function and leucocyte disorders in newborn infants
Clinics in Haematologa 7 Nr. 1 (1978); S. 123 - 146

(95) Boxer, L. A./Greenberg, M. S./Boxer, G. J./Stossel, T. P.
Autoimmune neutropenia
New England Journal of Medicine 293 (1975); S. 748 - 753

(96) Boxer, L. A./Hedley-Whyte, E. T./Stossel, T. P.
Neutrophil actin dysfunction and abnormal neutrophil behavior
New England Journal of Medicine 291 (1974); S. 1093 - 1099

(97) Boxer, L. A./Vanderbilt, B./Bonsib, S./Jersild, R./Yang, H.-H./Baehner, R. L.
Enhancement of chemotactic response and microtubule assembly in human leukocytes by ascorbic acid
Journal of Cellular Physiology 100 (1979); S. 119 - 126

(98) Boxer, L. A./Watanabe, A. M./Rister, M./Besch, H. R./ Allen, J./Baehner, R. L.
Correction of leukocyte function in Chediak-Higashi syndrome by ascorbate
New England Journal of Medicine 295 (1976); S. 1041 - 1045

(99) Boxer, L. A./Yokoyama, M./Lalezari, P.
Isoimmune neonatal neutropenia
Journal of Pediatrics 80 (1972); S. 783 - 787

(100) Boyden, S.
The chemotactic effect of mixtures of antibody and antigen on polymorphonuclear leukocytes
Journal of Experimental Medicine 115 (1962); S. 453 - 466

(101) Boyer, J. T./Gall, E. P./Norman, M. E./Nilsson, U. R./Zimmerman, T. S.
Hereditary deficiency of the seventh component of complement
Journal of Clinical Investigation 56 (1975); S. 905 - 913

(102) de Bracco, M. M. E./Windhorst, D./Stroud, R. M./ Moncada, B.
The autosomal recessive mode of inheritance of C1r deficiency in a large Puerto Rican family
Clinical and Experimental Immunology 16 (1974); S. 183 - 188

(103) Broom, B. C./de la Concha, E. G./Webster, A. D. B./ Janossy, G. J./Asherson, G. L.
Intracellular immunoglobulin production in vitro by lymphocytes from patients with hypogammaglobulinaemia and their effect on normal lymphocytes
Clinical and Experimental Immunology 23 (1976); S. 73 - 77

(104) Brueton, M. J./Mavromichalis, J./Goodchild, M. C./ Anderson, C. M.
Hepatic dysfunction in association with pancreatic

insufficiency and cyclical neutropenia (Shwachman-Diamond syndrome)
Archives of Disease in Childhood 52 (1977); S. 76 - 78

(105) Bruton, O. C.
Agammaglobulinemia
Pediatrics 9 (1952); S. 722 - 728

(106) Buckley, R. H.
Clinical and immunologic features of selective IgA deficiency
in: Birth defects: original article series; Vol. XI, Nr. 1
Bergsma, D. (Hrsg.)
Immunodeficiency in man and animals
Sinauer Ass., Sunderland/USA (1975); S. 134 - 142

(107) Buckley, R. H.
Plasma therapy in immunodeficiency diseases
in: Birth defects: original article series; Vol. XI, Nr. 1
Bergsma, D. (Hrsg.)
Immunodeficiency in man and animals
Sinauer Ass., Sunderland/USA (1975); S. 347 - 351

(108) Buckley, R. H.
Immunoreconstitution (Symposium on the child with recurrent infection)
Pediatric Clinics of North America 24 Nr. 2 (1977); S. 313 - 328

(109) Buckley, R. H./Dees, S. C.
Correlation of milk precipitins with IgA deficiency
New England Journal of Medicine 281 (1969); S. 465 - 469

(110) Buckley, R. H./Fiscus, S. A.
Serum IgD and IgE concentrations in immunodeficiency diseases
Journal of Clinical Investigation 55 (1975); S. 157 - 165

(111) Buckley, R. H./Wray, B. B./Belmaker, E. Z.
Extreme hyperimmunoglobulinemia E and undue susceptibility to infection
Pediatrics 49 (1972); S. 59 - 70

(112) Bürki, H./Luscieti, P./Pedrinis, E./Schädeli, J./Hess, M. W./Cottier, H.
Milz und Antikörperbildung
Schweizerische medizinische Wochenschrift 104 (1974); S. 1351 - 1360

(113) Bundschuh, G./Schneeweiss, B. (Hrsg.)
Immunologie: ein Nachschlagewerk
G. Fischer Verlag, Stuttgart (1979)

(114) Burge, P. S./Johnson, W. S./Hayward, A. R.
Neutrophil pyruvate kinase deficiency with recurrent staphylococcal infections: first reported case
British Medical Journal (1976); S. 742 - 745

(115) Cain, W. A./Ammann, A. J./Hong, R./Ishizaka, K./Good, R. A.
IgE deficiency associated with chronic sinopulmonary infection
Journal of Clinical Investigation 48 (1969); S. 12 A - 13 A (Summary-Nr. 38)

(116) Calvani, M./Serra, G. B./Malgarini, F./Aiuti, F.
Immunodeficienza grave combinata e Trisomia D (Englischsprachiger Abstrakt)
Minerva Pediatrica 29 (1977); S. 118

(117) Camitta, B. M./Quesenberry, P. J./Parkman, R./Boxer, L. A./Stossel, T. P./Cassady, J. R./Rappeport, J. M./Nathan, D. G.
Bone marrow transplantation for an infant with neutrophil dysfunction
Experimental Hematology 5 (1977); S. 109 - 116

(118) Candy, D. C. A./Hayward, A. R./Hughes, D. T./Layward, L./Soothill, J. F.
Four families with immunodeficiency and chromosome

abnormalities
Archives of Disease in Childhood 54 (1979); S. 518 - 523

(119) Cederbaum, S. D./Niwayama, G./Stiehm, E. R./Neerhout, R. C./Ammann, A. J./Berman, W.
Combined immunodeficiency presenting as the Letterer-Siwe syndrome
Journal of Pediatrics 85 (1974); S. 466 - 471

(120) Chandra, R. K.
Immunodeficiency associated with laevocardia, bronchiectasis, and paranasal sinus anomalies
Archives of Disease in Childhood 53 (1978); S. 814 - 815

(121) Chandra, R. K./Cooper, M. D./Hitzig, W. H./Rosen, F. S./Seligmann, M./Soothill, J. F./Terry, R. J.
Immunodeficiency: report of a WHO scientific group
a) World Health Organization: Technical Report Series, Nr. 630, Genf (1978); identisch mit
b) Clinical Immunology and Immunopathology 13 (1979); S. 296 - 359

(122) Chang, T.-W./Weinstein, L./MacMahon, H. E.
Paralytic poliomyelitis in a child with hypogammaglobulinemia: probable implication of type I vaccine strain
Pediatrics 37 (1966); S. 630 - 636

(123) Chen, S.-H./Ochs, H. D./Scott, C. R./Giblett, E. R.
Adenosine deaminase and nucleoside phosphorylase activity in patients with immunodeficiency syndromes
Clinical Immunology and Immunopathology 13 (1979); S. 156 - 160

(124) Chipps, B. E./Saulsbury, F. T./Hsu, S. H./Hughes, W. T./Winkelstein, J. A.
Non-candidal infections in children with chronic mucocutaneous candidiasis
Johns Hopkins Medical Journal 144 (1979); S. 175 - 179

(125) Chipps, B. E./Talamo, R. C./Winkelstein, J. A.
IgA deficiency, recurrent pneumonias, and bronchiectasis
Chest 73 (1978); S. 519 - 526

(126) Choi, Y. S./Good, R. A.
Biosynthesis and secretion of immunoglobulins by peripheral blood lymphocytes in severe hypogammaglobulinemia and by cultured lymphoblast cells
in: Birth defects: original article series; Vol. XI, Nr. 1
Bergsma, D. (Hrsg.)
Immunodeficiency in man and animals
Sinauer Ass., Sunderland/USA (1975); S. 81 - 86

(127) Christen, H./Hansen, H. G.
Familiäre Hypogammaglobulinämie: Diagnose und spezifische Therapie
Münchener medizinische Wochenschrift 10 (1971); S. 339 - 344

(128) Chusid, M. J./Tomasulo, P. A.
Survival of transfused normal granulocytes in a patient with chronic granulomatous disease
Pediatrics 61 (1978); S. 556 - 559

(129) Cisco, J. A./Gotoff, S. P.
Lymphocyte response to pokeweed mitogen in X-linked agammaglobulinemia
Clinical Immunology and Immunopathology 2 (1974); S. 296 - 299

(130) Clark, R. A./Kimball, H. R.
Defective granulocyte chemotaxis in the Chediak-Higashi syndrome
Journal of Clinical Investigation 50 (1971); S. 2645 - 2652

(131) Clawson, C. C./Rodey, G. E./Good, R. A.
Ultrastructure of familial lipochrome histiocytosis
Laboratory Investigation 22 (1970); S. 294 - 300

(132) Cleveland, W. W.
Immunologic reconstitution in the DiGeorge syndrome by fetal thymic transplantat
in: Birth defects: original article series; Vol. XI, Nr. 1
Bergsma, D. (Hrsg.)
Immunodeficiency in man and animals
Sinauer Ass., Sunderland/USA (1975); S. 352 - 356

(133) Cohen, A./Gudas, L. J./Ammann, A. J./Staal, G. E. J./Martin, D. W.
Deoxyguanosine triphosphate as a possible toxic metabolite in the immunodeficiency associated with purine nucleoside phosphorylase deficiency
Journal of Clinical Investigation 61 (1978); S. 1405 - 1409

(134) Cohen, F.
Adenosine deaminase and immunodeficiency
in: Birth defects: original article series; Vol. XI, Nr. 1
Bergsma, D. (Hrsg.)
Immunodeficiency in man and animals
Sinauer Ass., Sunderland/USA (1975); S. 124 - 127

(135) Coleman, M. S./Donofrio, J./Hutton, J. J./Hahn, L./Daoud, A./Lampkin, B./Dyminski, J.
Identification and quantitation of adenine deoxynucleotides in erythrocytes of a patient with adenosine deaminase deficiency and severe combined immunodeficiency
Journal of Biological Chemistry 253 (1978); S. 1619 - 1626

(136) Colten, H. R.
Complement synthesis
in: Day, N. K./Good, R. A. (Hrsg.)
Biological amplification systems in immunology (Comprehensive immunology; Band 2)
Plenum Medical Book Comp., New York (1977); S. 47 - 67

(137) Conley, M. E./Beckwith, J. B./Mancer, J. F. K./ Tenckhoff, L.
The spectrum of the DiGeorge syndrome
Journal of Pediatrics 94 (1979); S. 883 - 890

(138) Constantopoulos, A./Karpouzas, J./Xypolita, A./ Mandalenaki-Lambrou, C./Matsaniotis, N.
Defective neutrophil chemotaxis and hyperimmunoglobulinemia E in a child with recurrent infections
Helvetia Paediatrica Acta 33 (1978); S. 81 - 84

(139) Constantopoulos, A./Najjar, V. A.
Tuftsin deficiency syndrome: a report of two new cases
Acta Paediatrica Scandinavica 62 (1973); S. 645 - 648

(140) Constantopoulos, A./Najjar, V. A./Smith, J. W.
Tuftsin deficiency: a new syndrome with defective phagocytosis
Journal of Pediatrics 80 (1972); S. 564 - 572

(141) Cooper, M. D./Chase, H. P./Lowman, J. T./Krivit, W./ Good, R. A.
Wiskott-Aldrich syndrome: an immunologic deficiency involving the afferent limb of immunity
American Journal of Medicine 44 (1968); S. 499 - 513

(142) Cooper, M. D./Faulk, W. P./Fudenberg, H. H./Good, R. A./Hitzig, W./Kunkel, H. G./Roitt, I. M./Rosen, F. S./Seligmann, M./Soothill, J. F./Wedgwood, R. J.
Meeting report
(Meeting report of the second international workshop on primary immunodeficiency diseases in man; held in St. Petersburg, Florida, February, 1973)
Clinical Immunology and Immunopathology 2 (1974); S. 416 - 445

(143) Cooper, M. D./Faulk, W. P./Fudenberg, H. H./Good, R. A./Hitzig, W./Kunkel, H./Rosen, F. S./Seligmann, M./Soothill, J./Wedgwood, R. J.
Classification of primary immunodeficiencies
New England Journal of Medicine 288 (1973); S. 966 - 967

(144) Cooper, M. D./Moretta, L./Webb, S. R./Pearl, E. R./ Okos, A. J./Lawton, A. R.
Diversity of defects in human B-cell differentiation
in: Miescher, P. A. (Hrsg.)
Immunopathology (VIIth International Symposium)
Schwabe Verlag, Basel - Stuttgart (1977); S. 343 - 351

(145) Cooper, M. D./Pearl, E. R./Moretta, L./Webb, S. R./ Okos, A. J./Vogler, L. B./Lawton, A. R.
Pathogenesis of antibody deficiencies
in: Kobayashi, N. (Hrsg.)
Immunodeficiency
University Park Press, Baltimore/USA (1978); S. 65 - 73

(146) Cooper, M. R./DeChatelet, L. R./McCall, C. E./La Via, M. F./Spurr, C. L./Baehner, R. L.
Complete deficiency of leukocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase with defective bactericidal activity
Journal of Clinical Investigation 51 (1972); S. 769 - 778

(147) Cooper, N. R.
Isolation and analysis of the mechanism of action of an inactivator of C4b in normal human serum
Journal of Experimental Medicine 141 (1975); S. 890 - 903

(148) Corbeel, L./Weening, R. S./Roos, D./Stadsbaeder, S./ Geboes, K./Standaert, L./Eggermont, E./Casteels van Daele, M./Delmotte, B./Eeckels, R.
Familial deficiency of granulocyte bactericidal capacity associated with growth retardation
Acta Paediatrica Belgica 31 (1978); S. 15 - 25

(149) Corrodi, U./Hitzig, W. H.
Die pränatale Entwicklung der Immunglobuline
Monatsschrift für Kinderheilkunde 121 (1973); S. 1 - 6

(150) Cowan, M. J./Wara, D. W./Packman, S./Ammann, A. J.
Multiple biotin-dependent carboxylase deficiencies associated with defects in T-cell and B-cell immunity
Lancet 1979 II; S. 115 - 118

(151) Cox, R./Hosking, G. P./Wilson, J.
Ataxia telangiectasia: evaluation of radiosensitivity in cultured skin fibroblasts as a diagnostic test
Archives of Disease in Childhood 53 (1978); S. 386 - 390

(152) Cunningham-Rundles, C./Brandeis, W. E./Good, R. A./Day, N. K.
Milk precipitins, circulating immune complexes, and IgA deficiency
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 75 (1978); S. 3387 - 3389

(153) Cytochrome b and chronic granulomatous disease
(Ohne Verfasserangaben)
Lancet 1979 I; S. 1067

(154) Dallegri, F./Lanzi, G./Patrone, F.
Effects of ascorbic acid on neutrophil locomotion
International Archives of Allergy and Applied Immunology 61 (1980); S. 40 - 45

(155) Davis, C. A./Vallota, E. H./Forristal, J.
Serum complement levels in infancy: age related changes
Pediatric Research 13 (1979); S. 1043 - 1046

(156) Davis, S. D./Schaller, J./Wedgwood, R. J.
Job's syndrome: recurrent, "cold", staphylococcal abscesses
Lancet 1966 I; S. 1013 - 1015

(157) Day, N. K./Geiger, H./McLean, R./Michael, A./Good, R. A.
C2 deficiency: development of lupus erythematosus
Journal of Clinical Investigation 52 (1973); S. 1601 - 1607

(158) Day, N. K./Geiger, H./Stroud, R./de Bracco, M./ Moncada, B./Windhorst, D./Good, R. A.
C1r deficiency: an inborn error associated with cutaneous and renal disease
Journal of Clinical Investigation 51 (1972); S. 1102 - 1108

(159) Day, N. K./Good, R. A.
Deficiencies of the complement system in man
in: Birth defects: original article series; Vol. XI, Nr. 1
Bergsma, D. (Hrsg.)
Immunodeficiency in man and animals
Sinauer Ass., Sunderland/USA (1975); S. 306 - 311

(160) Day, N. K./Good, R. A. (Hrsg.)
Biological amplification systems in immunology (Comprehensive immunology; Band 2)
Plenum Publ. Corp., New York (1977)

(161) Day, N. K./L'Esperance, P./Good, R. A./Michael, A. F./Hansen, J. A./Dupont, B./Jersild, C.
Hereditary C2 deficiency: genetic studies and association with the HL-A system
Journal of Experimental Medicine 141 (1975); S. 1464 - 1469

(162) Day, N. K./Moncada, B./Good, R. A.
Inherited deficiencies of the complement system
in: Day, N. K./Good, R. A. (Hrsg.)
Biological amplification systems in immunology (Comprehensive immunology; Band 2)
Plenum Publ. Corp., New York (1977); S. 229 - 245

(163) DeChatelet, L. R./Shirley, P. S./McPhail, L. C.
Normal leukocyte glutathione peroxidase activity in

patients with chronic granulomatous disease
Journal of Pediatrics 89 (1976); S. 598 - 600

(164) Delâge, J. M./Bergeron, P./Simard, J./Lehner-Netsch, G./Prochazka, E.
Hereditary C7 deficiency: diagnosis and HLA studies in a French-Canadian family
Journal of Clinical Investigation 60 (1977); S. 1061 - 1069

(165) Delâge, J.-M./Lehner-Netsch, G./Lafleur, R./Simard, J./Brun, G./Prochazka, E.
Simultaneous occurrence of hereditary C6 and C2 deficiency in a French-Canadian family
Immunology 37 (1979); S. 419 - 428

(166) Desnick, R. J./Sharp, H. L./Grabowski, G. A./ Brunning, R. D./Quie, P. G./Sung, J. H./Gorlin, R. J./Ikonne, J. U.
Mannosidosis: clinical, morphologic, immunologic, and biochemical studies
Pediatric Research 10 (1976); S. 985 - 996

(167) Deubelbeiss, K. A./Keller, H. U./Roth, P.
Neutropenie bei gestörter Motilität der Neutrophilen
Schweizerische medizinische Wochenschrift 105 (1975); S. 1591 - 1592

(168) Dicke, K. A./Lotzova, E./Spitzer, G./McCredie, K. B.
Immunobiology of bone marrow transplantation
Seminars in Hematology 15 (1978); S. 263 - 282

(169) Dienst, C./Waldschmidt, R./Mueller-Eckhardt, C.
Therapie mit Transferfaktor bei kombinierten Immunmangelsyndromen
Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, 82. Kongreß (1976); S. 1810 - 1812

(170) DiGeorge, A. M.
A new concept of the cellular basis of immunity
Journal of Pediatrics 67 (1965); S. 907 - 908

(171) Djawari, D./Gross, J./Bischoff, T./Hornstein, O. P./ Meinhof, W.
In-vitro-Untersuchungen der Mikrophagenfunktion bei Patienten mit chronischer mucocutaner Candidose
Immunität und Infektion 7 (1979); S. 24 - 29

(172) Doe, W. F.
Two brothers with congenital pancreatic exocrine insufficiency, neutropenia and dysgammaglobulinaemia
Proceedings of the Royal Society of Medicine 66 (1973); S. 1125 - 1126

(173) Donaldson, V. H./Evans, R. R.
A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema: absence of serum inhibitor of C'1-esterase
American Journal of Medicine 35 (1963); S. 37 - 44

(174) Dosch, H.-M./Percy, M. E./Gelfand, E. W.
Functional differentiation of B lymphocytes in congenital agammaglobulinemia
Journal of Immunology 119 (1977); S. 1959 - 1964

(175) Dupuy, J. M./Lafforet, D.
A defect of cellular immunity in xeroderma pigmentosum
Clinical Immunology and Immunopathology 3 (1974); S. 52 - 58

(176) Dyminski, J. W./Daoud, A./Lampkin, B. C./Limouze, S./ Donofrio, J./Coleman, M. S./Hutton, J. J.
Immunological and biochemical profiles in response to transfusion therapy in an adenosine deaminase-deficient patient with severe combined immunodeficiency disease
Clinical Immunology and Immunopathology 14 (1979); S. 307 - 326

(177) Edwards, N. L./Gelfand, E. W./Biggar, D./Fox, I. H.
Partial deficiency of purine nucleoside phosphorylase: studies of purine and pyrimidine metabolism

Journal of Laboratory and Clinical Medicine 91 (1978); S. 736 - 749

(178) Edwards, N. L./Magilavy, D. B./Cassidy, J. T./Fox, I. H.
Lymphocyte ecto-5'-nucleotidase deficiency in agammaglobulinemia
Science 201 (1978); S. 628 - 630

(179) Effect of fetal growth retardation on immunologic status
(Ohne Verfasserangaben)
Nutrition Reviews 35 (1977); S. 41 - 42

(180) Einstein, L. P./Alper, C. A./Bloch, K. J./Herrin, J. T./Rosen, F. S./David, J. R./Colten, H. R.
Biosynthetic defect in monocytes from human beings with genetic deficiency of the second component of complement
New England Journal of Medicine 292 (1975); S. 1169 - 1171

(181) Eliasson, R./Mossberg, B./Camner, P./Afzelius, B. A.
The immotile-cilia syndrome: a congenital abnormality as an etiologic factor in chronic airway infections and male sterility
New England Journal of Medicine 297 (1977); S. 1 - 6

(182) Ellis, E. F./Smith, R. T.
The role of the spleen in immunity (with special reference to the post-splenectomy problem in infants)
Pediatrics 37 (1966); S. 111 - 119

(183) Endre, L./Katona, Z./Gyurkovits, K.
Zinc deficiency and cellular immune deficiency in acrodermatitis enteropathica
Lancet 1975 I; S. 1196

(184) Erickson, R. P./Stites, D. P./Fudenberg, H. H./ Epstein, C. J.
Altered levels of glucose-6-phosphate dehydrogenase

stabilizing factors in X-linked chronic granulomatous disease
Journal of Laboratory and Clinical Medicine 80 (1972); S. 644 - 653

(185) Eriksson, S.
Pulmonary emphysema and alpha$_1$-antitrypsin deficiency
Acta Medica Scandinavica 175 (1964); S. 197 - 205

(186) Espanol, T./Compte, J./Alvarez, C./Tallada, N./Laverde, R./Peguero, G.
Reticular dysgenesis: report of two brothers
Clinical and Experimental Immunology 38 (1979); S. 615 - 620

(187) Evans, D. I. K./Burn, J. L.
Progressive hypogammaglobulinaemia in a child born to a mother with Hodgkin's disease
Archives of Disease in Childhood 54 (1979); S. 313 - 315

(188) Evans, D. I. K./Holzel, A.
Immune deficiency state in a girl with eczema and low serum IgM: possible female variant of Wiskott-Aldrich syndrome
Archives of Disease in Childhood 45 (1970); S. 527 - 533

(189) Evans, D. I. K./Holzel, A.
Wilm's-aniridia syndrome with transient hypo-γ-globulinaemia of infancy
Archives of Disease in Childhood 48 (1973); S. 645 - 646

(190) Evans, D. I. K./Holzel, A./MacFarlane, H.
Yeast opsonization defect and immunoglobulin deficiency in severe infantile dermatitis (Leiner's disease)
Archives of Disease in Childhood 52 (1977); S. 691 - 695

(191) Evans, H. E./Bognacki, N. S./Perrott, L. M./Glass, L.
Prevalence of alpha$_1$-antitrypsin Pi types among newborn infants of different ethnic backgrounds
Journal of Pediatrics 90 (1977); S. 621 - 624

(192) Evers, K. G./Krüger, J./Hägele, R.
Extraneous HLA antigens in severe combined immunodeficiency disease (SCID). Survey of the literature and report of one new case
European Journal of Pediatrics 125 (1977); S. 39 - 43

(193) Evers, K.-G./Krüger, J./Hägele, R./Haase, W./Leven, B.
HLA frequencies in primary immunodeficiency diseases (PIDD)
European Journal of Pediatrics 124 (1977); S. 199 - 205

(194) Farhoudi, A./Harvey, B. A. M./Soothill, J. F.
Clinicopathological findings in patients with primary- and secondary defects of neutrophil mobility
Archives of Disease in Childhood 53 (1978); S. 625 - 630

(195) Faulk, W. P./Kiyasu, W. S./Cooper, M. D./Fudenberg, H. H.
Deficiency of IgM
Pediatrics 47 (1971); S. 399 - 404

(196) Feingold, M./Schwartz, R. S./Atkins, L./Anderson, R./ Bartsocas, C. S./Page, D. L./Littlefield, J. W.
IgA deficiency associated with partial deletion of chromosome 18
American Journal of Diseases of Children 117 (1969); S. 129 - 136

(197) Feinstein, P. A./Kaplan, S. R.
The alternative pathway of complement activation in the neonate
Pediatric Research 9 (1975); S. 803 - 806

(198) Finley, J. P./Collins, G. F./de Chadarévian, J. P./ Williams, R. L.
DiGeorge syndrome presenting as severe congenital heart disease in the newborn
Canadian Medical Association Journal 116 (1977); S. 635 - 640

(199) Flad, H.-D.
Die klinische Bedeutung der Lymphozytenpopulationen
Medizinische Klinik 74 (1979); S. 1199 - 1206

(200) Fleisher, T. A./Luckasen, J. R./Sabad, A./Gehrtz, R. C./Kersey, J. H.
T and B lymphocyte subpopulations in children
Pediatrics 55 (1975); S. 162 - 165

(201) Foker, J. E./Schwartz, R./Smith, D. C./Matas, A.
Surgical problems in immunodeficient and immunosuppressed children
Surgical Clinics of North America 59 Nr. 2 (1979); S. 213 - 221

(202) Ford, D. K./Price, G. E./Culling, C. F. A./Vassar, P. S.
Familial lipochrome pigmentation of histiocytes with hyperglobulinemia, pulmonary infiltration, splenomegaly, arthritis and susceptibility to infection
American Journal of Medicine 33 (1962); S. 478 - 489

(203) Frank, M. M./Gelfand, J. A./Atkinson, J. P.
Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management
Annals of Internal Medicine 84 (1976); S. 580 - 593

(204) Frank, M. M./Leddy, J. P./Gaither, T./Heusinkveld, R. S./Breckenridge, R. T./Klemperer, M. R.
Hereditary C6 deficiency in man
in: Birth defects: original article series; Vol. XI, Nr. 1
Bergsma, D. (Hrsg.)

Immunodeficiency in man and animals
Sinauer Ass., Sunderland/USA (1975); S. 318 - 321

(205) Fraumeni, J. F./Hoover, R.
Immunosurveillance and cancer: epidemiologic observations
National Cancer Institute Monograph 47 (1977); S. 121 - 126

(206) Frick, R./Grosse, K.-P./Schalkhäuser, R.
Kongenitaler kombinierter Immundefekt (Schweizer Agammaglobulinämie)
Therapiewoche Heft 23 (1975); S. 3188 - 3192

(207) Friedman, J. M./Fialkow, P. J./Davis, S. D./Ochs, H. D./Wedgwood, R. J.
Autoimmunity in the relatives of patients with immunodeficiency diseases
Clinical and Experimental Immunology 28 (1977); S. 375 - 388

(208) Fu, S. M./Kunkel, H. G./Brusman, H. P./Allen, F. H./ Fotino, M.
Evidence for linkage between HL-A histocompatibility genes and those involved in the synthesis of the second component of complement
Journal of Experimental Medicine 140 (1974); S. 1108 - 1111

(209) Fu, S. M./Stern, R./Kunkel, H. G./Dupont, B./Hansen, J. A./Day, N. K./Good, R. A./Jersild, C./Fotino, M.
Mixed lymphocyte culture determinants and C2 deficiency: LD-7a associated with C2 deficiency in four families
Journal of Experimental Medicine 142 (1975); S. 495 - 506

(210) Fudenberg, H./Good, R. A./Goodman, H. C./Hitzig, W./ Kunkel, H. G./Roitt, I. M./Rosen, F. S./Rowe, D. S./Seligmann, M./Soothill, J. R.

Primary immunodeficiencies report of a World Health Organization comittee
Pediatrics 47 (1971); S. 927 - 946

(211) Gajl-Peczalska, K. J./Biggar, W. D./Park, B. H./Good, R. A.
B lymphocytes in DiGeorge syndrome
Lancet 1972 I; S. 1344 - 1345

(212) Gajl-Peczalska, K./Lim, S. D./Good, R. A.
B lymphocytes in primary and secondary deficiencies of humoral immunity
in: Birth defects: original article series; Vol. XI, Nr. 1
Bergsma, D. (Hrsg.)
Immunodeficiency in man and animals
Sinauer Ass., Sunderland/USA (1975); S. 33 - 35

(213) Gallin, J. I./Wright, D. G./Fauci, A. S./Rosenwasser, L. J./Chusid, M. J./Taylor, H. A./Thomas, G./Liebaers, I./Shapiro, L. J./Neufeld, E. F.
Defective leukocyte chemotaxis in mannosidosis
Clinical Research 24 (1976); S. 344 A (Abstrakt)

(214) Gasser, C.
Die Pathogenese der essentiellen chronischen Granulocytopenie im Kindesalter auf Grund der Knochenmarksbefunde
Helvetica Paediatrica Acta 7 (1952); S. 426 - 451

(215) Gasser, C./Willi, H.
Spontane Innenkörperbildung bei Milzagenesie
Helvetica Paediatrica Acta 7 (1952); S. 369 - 382

(216) Gatti, R. A./Good, R. A.
Occurrence of malignancy in immunodeficiency diseases: a literature review
Cancer 28 (1971); S. 89 - 98

(217) Gatti, R. A./Platt, N./Pomerance, H. H./Hong, R./Langer, L. O./Kay, H. E. M./Good, R. A.
Hereditary lymphopenic agammaglobulinemia associated

with a distinctive form of short-limbed dwarfism and ectodermal dysplasia
Journal of Pediatrics 75 (1969); S. 675 - 684

(218) Geha, R. S.
Adoptive bone marrow transfer in man
Clinical Immunology and Immunopathology 8 (1977); S. 105 - 107

(219) Geha, R. S.
Origin of the antibody-dependent cytotoxic cell in man
Clinical Immunology and Immunopathology 7 (1977); S. 253 - 261

(220) Geha, R. S./Gatien, J. G./Merler, E./Rosen, F. S.
Assessment of the B-lymphocyte population in agammaglobulinemia
in: Birth defects: original article series; Vol. XI, Nr. 1
Bergsma, D. (Hrsg.)
Immunodeficiency in man and animals
Sinauer Ass., Sunderland/USA (1975); S. 36 - 39

(221) Geha, R. S./Hyslop, N./Alami, S./Farah, F./Schneeberger, E. E./Rosen, F. S.
Hyper immunoglobulin M immunodeficiency (dysgammaglobulinemia). Presence of immunoglobulin M-secreting plasmacytoid cells in peripheral blood and failure of immunoglobulin M - immunoglobulin G switch in B-cell differentiation
Journal of Clinical Investigation 64 (1979); S. 385 - 391

(222) Geha, R. S./Schneeberger, E./Merler, E./Rosen, F. S.
Heterogeneity of "acquired" or common variable agammaglobulinemia
New England Journal of Medicine 291 (1974); S. 1 - 6

(223) Gehrmann, G./Engstfeld, G.
Thymom und Agammaglobulinämie
Deutsche medizinische Wochenschrift 90 (1965); S. 1328 - 1330

(224) Gelfand, E. W./Biggar, W. D./Orange, R. P.
Immune deficiency - evaluation, diagnosis, and therapy (Symposium on chronic disease in children)
Pediatric Clinics of North America 21 Nr. 4 (1974); S. 745 - 776

(225) Gelfand, E. W./Clarkson, J. E./Minta, J. O.
Selective deficiency of the second component of complement in a patient with anaphylactoid purpura
Clinical Immunology and Immunopathology 4 (1975); S. 269 - 276

(226) Gelfand, E. W./Cox, D. W./Lin, M. T./Dosch, H.-M.
Severe combined immune-deficiency disease in patient with α_1-antitrypsin deficiency
Lancet 1979 II; S. 202

(227) Gelfand, E. W./Dosch, H.-M./Biggar, W. D./Fox, I. H.
Partial purine nucleoside phosphorylase deficiency
Journal of Clinical Investigation 61 (1978); S. 1071 - 1080

(228) Gelfand, E. W./Oliver, J. M./Schuurman, R. K./ Matheson, D. S./Dosch, H.-M.
Abnormal lymphocyte capping in a patient with severe combined immunodeficiency disease
New England Journal of Medicine 301 (1979); S. 1245 - 1249

(229) Gelfand, E. W./Parkman, R./Rosen, F. S.
Lymphocytotoxins and immunologic unresponsiveness
in: Birth defects: original article series; Vol. XI, Nr. 1
Bergsma, D. (Hrsg.)
Immunodeficiency in man and animals
Sinauer Ass., Sunderland/USA (1975); S. 158 - 162

(230) Gelfand, E. W./Parkman, R./Rosen, F. S.
Transplantation in severe combined immunodeficiency disease with HL-A identical bone marrow
in: Birth defects: original article series; Vol. XI, Nr. 1

Bergsma, D. (Hrsg.)
Immunodeficiency in man and animals
Sinauer Ass., Sunderland/USA (1975); S. 409 – 416

(231) Gelfand, J. A./Sherins, R. J./Alling, D. W./Frank, M. M.
Treatment of hereditary angioedema with Danazol. Reversal of clinical and biochemical abnormalities
New England Journal of Medicine 295 (1976); S. 1444 - 1448

(232) Gergely, J./Ott, H. H.
Immunglobuline und Immunopathien
G. Fischer Verlag, Stuttgart (1975)

(233) Gewurz, H./Lint, T. F.
Alternative modes and pathways of complement activation
in: Day, N. K./Good, R. A. (Hrsg.)
Biological amplification systems in immunology (Comprehensive immunology; Band 2)
Plenum Medical Book Comp., New York (1977); S. 17 - 45

(234) Gewurz, H./Pickering, R. J./Christian, C. L./Snyderman, R./Mergenhagen, S. E./Good, R. A.
Decreased C'1q protein concentration and agglutinating activity in agammaglobulinaemia syndromes: an inborn error reflected in the complement system
Clinical and Experimental Immunology 3 (1968); S. 437 - 445

(235) Giblett, E. R./Ammann, A. J./Wara, D. W./Sandman, R./Diamond, L. K.
Nucleoside-phosphorylase deficiency in a child with severely defective T-cell immunity and normal B-cell immunity
Lancet 1975 I; S. 1010 - 1013

(236) Giblett, E. R./Anderson, J. E./Cohen, F./Pollara, B./Meuwissen, H. J.
Adenosine-deaminase deficiency in two patients with

severely impaired cellular immunity
Lancet 1972 II; S. 1067 - 1069

(237) Gibson, D. J./Glass, D./Carpenter, C. B./Schur, P. H.
Hereditary C2 deficiency: diagnosis and HLA gene complex associations
Journal of Immunology 116 (1976); S. 1065 - 1070

(238) Giebink, G. S./Mills, E. L./Huff, J. S./Cates, K. L./Juhn, S. K./Quie, P. G.
Polymorphonuclear leukocyte dysfunction in children with recurrent otitis media
Journal of Pediatrics 94 (1979); S. 13 - 18

(239) Giedion, A./Scheidegger, J. J.
Kongenitale Immunparese bei Fehlen spezifischer β_2-Globuline und quantitativ normalen γ-Globulinen
Helvetica Paediatrica Acta 12 (1957); S. 241 - 259

(240) Gigli, I.
Perturbations of complement in disease
in: Day, N. K./Good, R. A. (Hrsg.)
Biological amplification systems in immunology (Comprehensive immunology; Band 2)
Plenum Publ. Corp., New York (1977); S. 295 - 313

(241) Gimpert, E./Jakob, M./Hitzig, W. H.
Vitamin B_{12} transport in blood: I. Congenital deficiency of transcobalamin II
Blood 45 (1975); S. 71 - 82

(242) Glanzmann, E./Riniker, P.
Essentielle Lymphocytophthise
Annales Paediatrici 175 (1950); S. 1 - 32

(243) Glovsky, M. M./Opelz, G./Terasaki, P. I.
Genetic, opsonic, and bactericidal studies in a C2 deficient family
Clinical Research 24 (1976); S. 327 A (Abstrakt)

(244) Götze, O./Müller-Eberhard, H. J.
The role of properdin in the alternate pathway of

complement activation
Journal of Experimental Medicine 139 (1974); S. 44 - 57

(245) Goldblum, R. M./Schmalstieg, F. C./Nelson, J. A./Mills, G. C.
Adenosine deaminase (ADA) and other enzyme abnormalities in immune deficiency states
in: Cell surface factors, immune deficiencies, twin studies
Birth defects: original article series; Vol. XIV, Nr. 6 A
Summitt, R. L./Bergsma, D. (Hrsg.)
Liss Inc., New York (1978); S. 73 - 84

(246) Goldman, A. S./Goldblum, R. M.
Primary deficiencies in humoral immunity
(Symposium on the child with recurrent infection)
Pediatric Clinics of North America 24 Nr. 2 (1977); S. 277 - 291

(247) Good, R. A.
Intracellular abnormalities of leukocyte function in man
in: Birth defects: original article series; Vol. XI, Nr. 1
Bergsma, D. (Hrsg.)
Immunodeficiency in man and animals
Sinauer Ass., Sunderland/USA (1975); S. 66 - 70

(248) Good, R. A./Page, A. R.
Fatal complications of virus hepatitis in two patients with agammaglobulinemia
American Journal of Medicine 29 (1960); S. 804 - 810

(249) Gray, G. R./Klebanoff, S. J./Stamatoyannopoulos, G./Austin, T./Naiman, S. C./Yoshida, A./Kliman, M. R./Robinson, G. C. F.
Neutrophil dysfunction, chronic granulomatous disease, and non-spherocytic haemolytic anaemia caused by complete deficiency of glucose-6-phosphate dehydrogenase
Lancet 1973 II; S. 530 - 534

(250) Greenberg, D./Ammann, A. J./Wara, D. W./Kaltreider, H. B.
Immunity to aspergillus in patients with chronic granulomatous disease
Journal of Pediatrics 90 (1977); S. 601 - 603

(251) Greene, R. J./Gilbert, E. F./Huang, S.-W./Horowitz, S./Levy, R. L./Herrmann, J. P. R./Hong, R.
Immunodeficiency associated with exomphalos-macroglossia-gigantism syndrome
Journal of Pediatrics 82 (1973); S. 814 - 820

(252) Grey, H. M./Rabellino, E./Pirofsky, B.
Immunoglobulins on the surface of lymphocytes: IV. Distribution in hypogammaglobulinemia, cellular immune deficiency, and chronic lymphatic leukemia
Journal of Clinical Investigation 50 (1971); S. 2368 - 2375

(253) Griffin, F. M.
Opsonization
in: Day, N. K./Good, R. A. (Hrsg.)
Biological amplification systems in immunology (Comprehensive immunology; Band 2)
Plenum Medical Book Comp., New York (1977); S. 85 - 113

(254) Griscelli, C./Durandy, A./Ballet, J. J./Prieur, A. M./Hors, J.
T- and B-cell chimerism in two patients with severe combined immunodeficiency (SCID) after transplantation
Transplantation Proceedings 9 (1977); S. 171 - 175

(255) Günther, O.
Entwicklungsstufen der Immunglobulinklassen
Deutsche medizinische Wochenschrift 101 (1976); S. 1698 - 1699 und S. 1733 - 1734

(256) Güttler, F./Seakins, J. W. T./Harkness, R. A. (Hrsg.)
Inborn errors of immunity and phagocytosis
MTP Press Limited, Falcon House/England (1979)

(257) Haas, R. J./Niethammer, D./Goldmann, S. F./Heit, W./ Bienzle, U./Kleihauer, E.
Congenital immunodeficiency and agranulocytosis · (reticular dysgenesia)
Acta Paediatrica Scandinavica 66 (1977); S. 279 - 283

(258) Haas, R. J./Niethammer, D./Goldmann, S./Heit, W./ Schenk, A. W./Kleihauer, E.
Kongenitaler Immundefekt und Agranulozytose (Reticuläre Dysgenesie)
Monatsschrift für Kinderheilkunde 125 (1977); S. 555 - 557

(259) Haddad, Z. H./Osgood, K./Korotzer, J./Peetoom, F./ Ishizaka
Immune deficiency and IgE
Lancet 1970 I; S. 627 - 628

(260) Hamet, M./Griscelli, C./Cartier, P./Ballay, J./de Bruyn, C./Hösli, P.
A second case of inosine phosphorylase deficiency with severe T-cell abnormalities
Advances in Experimental Medicine and Biology 76 A (1977); S. 477 - 480

(261) Handzel, Z. T./Levin, S./Ashkenazi, A./Hahn, T./ Altman, Y./Czernobilsky, B./Shechter, B./Trainin, N.
Immune deficiency of T system with possible T cell regulatory activity defect
Israel Journal of Medical Sciences 13 (1977); S. 347 - 353

(262) Hansen, G. S./Dupont, B./Faber, V./Jakobsen, B. K./ Juhl, E./Nielsen, L. S./Svejgaard, A./Thomsen, M./ Wiik, A.
Lymphocyte chimerism after bone marrow transplantation
Scandinavian Journal of Immunology 6 (1977); S. 299 - 303

(263) Hanson, L. A./Brandtzaeg, P.
Secretory antibody systems

in: Stiehm, E. R./Fulginiti, V. A.
Immunologic disorders in infants and children
Saunders Comp., Philadelphia/USA (1973); S. 107 - 126

(264) Hanson, L. A./Lindholm, L./Carlsson, B./Fasth, A./Fällström, S. P./Wadsworth, C./Värendh, G.
Suppressor cell activity in a male infant with T- and B-lymphocyte dysfunction treated with thymosin
Scandinavian Journal of Immunology 5 (1976); S. 1227 - 1231

(265) Harvath, L./Andersen, B. R.
Defective initiation of oxidative metabolism in polymorphonuclear leukocytes
New England Journal of Medicine 300 (1979); S. 1130 - 1135

(266) Haupt, I./Jung, H. J./Nuske, M./Ringelmann, R.
Zur Eingrenzung des Normbereichs der Serum-IgE-Konzentration
Immunität und Infektion 7 (1979); S. 97 - 102

(267) Hayakawa, H./Iizuka, N./Yata, J./Yamada, K./Kobayashi, N.
Analysis of registered cases of immunodeficiency in Japan
in: Kobayashi, N. (Hrsg.)
Immunodeficiency (Its nature and etiological significance in human diseases)
University Park Press, Baltimore/USA (1978); S. 271 - 281

(268) Hayward, A. R.
Hypoimmunoglobulinaemia with deficiency of pre-B cells
Lancet 1978 I; S. 1014 - 1015

(269) Hayward, A. R./Greaves, M. F.
Central failure of B-lymphocyte induction in panhypogammaglobulinemia
Clinical Immunology and Immunopathology 3 (1975); S. 461 - 470

(270) Hayward, A. R./Greaves, M. F.
Identification of cells with monocyte markers in panhypogammaglobulinaemia
Scandinavian Journal of Immunology 4 (1975); S. 563 - 570

(271) Heilmeyer, L./Keller, W./Vivell, O./Keiderling, W./ Betke, K./Wöhler, F./Schultze, H. E.
Kongenitale Atransferrinämie bei einem sieben Jahre alten Kind
Deutsche medizinische Wochenschrift 86 (1961); S. 1745 - 1751

(272) Heilmeyer, L./Merker, H./Wetzel, H. P./Klemm, D./ Burmeister, P./Haas, R.
Atransferrinämie bei nephrotischem Syndrom (mit besonderer Berücksichtigung des Eisen- und Eiweißstoffwechsels)
Deutsche medizinische Wochenschrift 90 (1965); S. 1649 - 1656

(273) Heusinkveld, R. S./Leddy, J. P./Klemperer, M. R./ Breckenridge, R. T.
Hereditary deficiency of the sixth component of complement in man. II. Studies of hemostasis
Journal of Clinical Investigation 53 (1974); S. 554 - 558

(274) Heymer, B./Niethammer, D./Spanel, R./Galle, J./Kleihauer, E./Haferkamp, O.
Pathomorphology of humoral, cellular and combined primary immunodeficiencies
Virchows Archiv, Abteilung A: Pathologische Anatomie, Pathology 374 (1977); S. 87 - 103

(275) Higashi, O.
Congenital gigantism of peroxidase granules
Tohuku Journal of Experimental Medicine 59 (1954); S. 315 - 332

(276) Hill, H. R./Ochs, H. D./Quie, P. G./Clark, R. A./
Pabst, H. F./Klebanoff, S. J./Wedgwood, R. J.
Defect in neutrophil granulocyte chemotaxis in Job's
syndrome of recurrent "cold" staphylococcal
abscesses
Lancet 1974 II; S. 617 - 619

(277) Hill, H. R./Quie, P. G.
Raised serum-IgE levels and defective neutrophil
chemotaxis in three children with eczema and
recurrent bacterial infections
Lancet 1974 I; S. 183 - 187

(278) Hill, H. R./Quie, P. G.
Defective neutrophil chemotaxis, severe staphylo-
coccal infection and hyperimmunoglobulinemia E
Pediatric Research 8 (1974); S. 426/152

(279) Hirschhorn, R.
Prenatal diagnosis and heterozygote detection in
adenosine deaminase deficiency
in: Güttler, F. u. a. (Hrsg.)
Inborn errors of immunity and phagocytosis
MTP Press Limited, Falcon House/England (1979);
S. 121 - 128

(280) Hirschhorn, R./Martiniuk, F./Rosen, F. S.
Adenosine deaminase activity in normal tissues and
tissues from a child with severe combined
immunodeficiency and adenosine deaminase deficieny
Clinical Immunology and Immunopathology 9 (1978); S.
287 - 292

(281) Hirschhorn, R./Roegner, V./Jenkins, T./Seaman, C./
Piomelli, S./Borkowsky, W.
Erythrocyte adenosine deaminase deficiency without
immunodeficiency: evidence for an unstable mutant
enzyme
Journal of Clinical Investigation 64 (1979); S. 1130
- 1139

(282) Hitzig, W. H.
Congenital thymic and lymphocytic deficiency disorders
in: Stiehm, E. R./Fulginiti, V. A.
Immunologic disorders in infants and children
Saunders Comp., Philadelphia/USA (1973); S. 215 - 235

(283) Hitzig, W. H.
Primäre Immundefekte im Kindesalter
Kinderärztliche Praxis (1975); S. 33 - 44

(284) Hitzig, W. H.
Congenital immunodeficiency diseases: pathophysiology, clinical appearance and treatment
Pathobiology Annual 6 (1976); S. 163 - 201

(285) Hitzig, W. H.
Das Antikörpermangel-Syndrom
Schweizerische medizinische Wochenschrift 107 (1977); S. 1729 - 1736

(286) Hitzig, W. H.
Behandlung mit Immunglobulinen
Monatsschrift für Kinderheilkunde 127 (1979); S. 372 - 375

(287) Hitzig, W. H.
Immundefekt-Syndrome - Hinweis auf einen WHO-Report
Immunität und Infektion 7 (1979); S. 93 - 96

(288) Hitzig, W. H.
Tumoren bei IgA-Mangel
Deutsche medizinische Wochenschrift 104 (1979); S. 494 - 495

(289) Hitzig, W. H./Barandun, S./Cottier, H.
Die schweizerische Form der Agammaglobulinämie
Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde, Neue Folge 27 (1968); S. 79 - 154

(290) Hitzig, W. H./Dohmann, U./Pluss, H. J./Vischer, D.

Hereditary transcobalamin II deficiency: clinical findings in a new family
Journal of Pediatrics 85 (1974); S. 622 - 628

(291) Hitzig, W. H./Kenny, A. B.
Inheritance, incidence and epidemiology of severe combined immunodeficiency syndromes
in: Kobayashi, N. (Hrsg.)
Immunodeficiency (Its nature and etiological significance in human diseases)
University Park Press, Baltimore/USA (1978); S. 257 - 269

(292) Hitzig, W. H./Müntener, U.
Conventional immunoglobulin therapy
in: Birth defects: original article series; Vol. XI, Nr. 1
Bergsma, D. (Hrsg.)
Immunodeficiency in man and animals
Sinauer Ass., Sunderland/USA (1975); S. 339 - 342

(293) Hobbs, J. R.
IgM deficiency
in: Birth defects: original article series; Vol. XI, Nr. 1
Bergsma, D. (Hrsg.)
Immunodeficiency in man and animals
Sinauer Ass., Sunderland/USA (1975); S. 112 - 116

(294) Hobbs, J. R./Milner, R. D. G./Watt, P. J.
Gamma-M deficiency predisposing to meningococcal septicaemia
British Medical Journal 4 (1967); S. 583 - 586

(295) Hohn, D. C./Lehrer, R. I.
NADPH oxidase deficiency in X-linked chronic granulomatous disease
Journal of Clinical Investigation 55 (1975); S. 707 - 713

(296) Holland, N. H./Hong, R./Davis, N. C./West, C. D.
Significance of precipitating antibodies to milk

proteins in the serum of infants and children
Journal of Pediatrics 61 (1962); S. 181 - 195

(297) Holmes, B./Park, B. H./Malawista, S. E./Quie, P. G./Nelson, D. L./Good, R. A.
Chronic granulomatous disease in females: a deficiency of leukocyte glutathione peroxidase
New England Journal of Medicine 283 (1970); S. 217 - 221

(298) Holubarsch, C./Galle, J./Haferkamp, O.
Über den Mechanismus der Freisetzung lysosomaler Enzyme aus neutrophilen Granulocyten
Virchows Archiv B, Cell Pathology 30 (1979); S. 63 - 76

(299) Hong, R.
Immunologic assessment of the immunodeficient
Journal of Allergy and Clinical Immunology 60 (1977); S. 83 - 88

(300) Hong, R.
Transient hypogammaglobulinemia of infancy
Journal of Pediatrics 92 (1978); S. 521 - 522

(301) Hong, R./Pellett, J. W.
Transcervical thymic biopsy in children with immunodeficiency
Journal of Pediatric Surgery 13 (1978); S. 427 - 428

(302) Hopf, U./Knolle, J./Bauchinger, M./Freudenberg, J./Meyer zum Büschenfelde, K. H.
A case of agammaglobulinemia characterized by a defect of B-lymphocyte-differentiation to plasma cells
Klinische Wochenschrift 52 (1974); S. 527 - 530

(303) Horowitz, S./Hong, R.
Selective IgA deficiency - some perspectives
in: Birth defects: original article series; Vol. XI, Nr. 1
Bergsma, D. (Hrsg.)

Immunodeficiency in man and animals
Sinauer Ass., Sunderland/USA (1975); S. 129 - 133

(304) Horowitz, S. D./Hong, R.
The pathogenesis and treatment of immunodeficiency
Monographs in Allergy, Band 10
Karger Verlag, Basel (1977)

(305) Horowitz, S./Lorenzsonn, V. W./Olsen, W. A./Albrecht, R./Hong, R.
Small intestinal disease in T cell deficiency
Journal of Pediatrics 85 (1974); S. 457 - 462

(306) Hosking, C. S.
The child with recurrent infections
Medical Journal of Australia 64 (1977); S. 445 - 447

(307) Hsia, D. Y.-Y./Justice, P./Smith, G. F./Dowben, R. M.
Down's syndrome: a critical review of the biochemical and immunological data
American Journal of Diseases of Children 121 (1971); S. 153 - 161

(308) Hübel, E./Bertrams, J./Kuwert, E./Luboldt, W./Fischer, K.
Häufigkeit und Bedeutung von Leukozyten-Isoantikörpern bei Frauen mit Rhesusunverträglichkeit
Zeitschrift für Immunitätsforschung 143 (1972); S. 411 - 418

(309) Hütteroth, T. H./Litwin, S. D./German, J. L.
Lymphocyte function in Bloom's syndrome
Clinical Research 22 (1974); S. 420 A (Abstrakt)

(310) Hütteroth, T. H./Litwin, S. D./German, J.
Abnormal immune responses of Bloom's syndrome lymphocytes in vitro
Journal of Clinical Investigation 56 (1975); S. 1 - 7

(311) Humphrey, J. H./Batty, I.
International reference preparation for human serum

IgG, IgA, IgM
Immunochemistry 11 (1974); S. 759

(312) Hustinx, T. W. J./Ter Haar, B. G. A./Scheres, J. M. J. C./Rutten, F. J./Weemaes, C. M. R./Hoppe, R. L. E./Janssen, A. H.
Bloom's syndrome in two Dutch families
Clinical Genetics 12 (1977); S. 85 - 96

(313) Inada, K./Nemoto, N./Nishijima, A./Wada, S./Hirata, M./Yoshida, M.
A suspected case of tuftsin deficiency
in: Kokubun, Y./Kobayashi, N. (Hrsg.)
Phagocytosis: its physiology and pathology
University Park Press, Baltimore/USA (1979); S. 101 - 108

(314) Incefy, G. S./Dardenne, M./Pahwa, S./Grimes, E./Pahwa, R. N./Smithwick, E./O'Reilly, R./Good, R. A.
Thymic activity in severe combined immunodeficiency diseases
Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 74 (1977); S. 1250 - 1253

(315) Ipp, M. M./Gelfand, E. W.
Antibody deficiency and alopecia
Journal of Pediatrics 89 (1976); S. 728 - 731

(316) Ivemark, B. I.
Implications of agenesis of the spleen on the pathogenesis of cono-truncus anomalies in childhood
Acta Paediatrica Scandinavica, Supplement 104 (1955)

(317) Jackson, C. G./Ochs, H. D./Wedgwood, R. J.
Immune response of a patient with deficiency of the fourth component of complement and systemic lupus erythematosus
New England Journal of Medicine 300 (1979); S. 1124 - 1129

(318) Jacobs, J. C./Miller, M. E.
Fatal familial Leiner's disease: a deficiency of the opsonic activity of serum complement
Pediatrics 49 (1972); S. 225 - 232

(319) Jaffe, C. J./Atkinson, J. P./Gelfand, J. A./Frank, M. M.
Hereditary angioedema: the use of fresh frozen plasma for prophylaxis in patients undergoing oral surgery
Journal of Allergy and Clinical Immunology 55 (1975); S. 386 - 393

(320) Janeway, C. A./Craig, J./Davidson, M./Downey, W./ Gitlin, D./Sullivan, J. C.
Hypergammaglobulinemia associated with severe recurrent and chronic nonspecific infection
American Journal of Diseases of Children 88 (1954); S. 388 - 392

(321) Jasin, H. E.
Absence of the eighth component of complement (C8) and SLE-like disease
Arthritis and Rheumatism 19 (1976); S. 803 - 804

(322) Jason, J. M./Gelfand, E. W.
Diagnostic considerations in ataxia-telangiectasia
Archives of Disease in Childhood 54 (1979); S. 682 - 686

(323) Jenkins, T./Rabson, A. R./Nurse, G. T./Lane, A. B./ Hopkinson, D. A.
Deficiency of adenosine deaminase not associated with severe combined immunodeficiency
Journal of Pediatrics 89 (1976); S. 732 - 736

(324) Jersild, C./Rubinstein, P./Day, N. K.
The HLA system and inherited deficiencies of the complement system
Transplantation Reviews (Immunological Reviews) 32 (1976); S. 43 - 71

(325) Jersild, C./Rubinstein, P./Day, N. K.
Complement and the major histocompatibility systems
in: Day, N. K./Good, R. A. (Hrsg.)
Biological amplification systems in immunology
(Comprehensive immunology; Band 2)
Plenum Medical Book Comp., New York (1977); S. 247 - 275

(326) Johnson, A. M./Alper, C. A./Rosen, F. S./Craig, J. M.
C1 Inhibitor: evidence for decreased hepatic synthesis in hereditary angioneurotic edema
Science 173 (1971); S. 553 - 554

(327) Johnson, S. M./Asherson, G. L./Watts, R. W. E./North, M. E./Allsop, J./Webster, A. D. B.
Lymphocyte purine 5'-nucleotidase deficiency in primary hypogammaglobulinaemia
Lancet 1977 I; S. 168 - 170

(328) Johnston, R. B./Baehner, R. L.
Chronic granulomatous disease: correlation between pathogenesis and clinical findings
Pediatrics 48 (1971); S. 730 - 739

(329) Johnston, R. B./Newman, S. L.
Chronic granulomatous disease (Symposium on the child with recurrent infection)
Pediatric Clinics of North America 24 Nr. 2 (1977); S. 365 - 376

(330) Johnston, R. B./Newman, S. L./Struth, A. G.
Increased susceptibility to infection in sickle cell disease: defects of opsonization and of splenic function
in: Birth defects: original article series; Vol. XI, Nr. 1
Bergsma, D. (Hrsg.)
Immunodeficiency in man and animals
Sinauer Ass., Sunderland/USA (1975); S. 322 - 327

(331) Johnston, R. B./Stroud, R. M.

Complement and host defense against infection
Journal of Pediatrics 90 (1977); S. 169 - 179

(332) Jójárt, G./Fekete, F. P.
Familiäres Asplenie-Syndrom
Acta Paediatrica Academiae Scientiarum Hungaricae 19 (1978); S. 35 - 40

(333) Joyce, R. A./Boggs, D. R./Chervenick, P. A.
Neutrophil kinetics in hereditary and congenital neutropenias
New England Journal of Medicine 295 (1976); S. 1385 - 1390

(334) Justus, J./Kotte, W.
Thymusaplasie mit zellulärem Immundefekt: isoliertes Immunozytenmangelsyndrom?
Deutsche medizinische Wochenschrift 99 (1974); S. 936 - 941

(335) Kagan, E./Maier, G. M. G./Nurse, G. T./Miller, K./ Rabson, A. R.
Further evidence for independent segregation of the HLA system and a structural gene for the sixth component of complement (C6)
Tissue Antigens 14 (1979); S. 15 - 21

(336) Kanoh, T.
Associated diseases in selective IgA deficiency
in: Kobayashi, N. (Hrsg.)
Immunodeficiency
University Park Press, Baltimore/USA (1978); S. 183 - 201

(337) Kaufman, D. B./Miller, H. C.
Ataxia telangiectasia: an autoimmune disease associated with a cytotoxic antibody to brain and thymus
Clinical Immunology and Immunopathology 7 (1977); S. 288 - 299

(338) Kaupeny, M./Krasa, E.
Immunologische Therapiemöglichkeiten bei chronisch rezidivierenden Atemwegserkrankungen im Kindesalter
Praxis und Klinik der Pneumologie 32 (1978); S. 244 - 251

(339) Kay, N. E./Ackerman, S. K./Douglas, S. D.
Anatomy of the immune system
Seminars in Hematology 16 (1979); S. 252 - 282

(340) Keightley, R. G./Lawton, A. R./Cooper, M. D./Yunis, E. J.
Successful fetal liver transplantation in a child with severe combined immunodeficiency
Lancet 1975 II; S. 850 - 853

(341) Kersey, J. H./Gajl-Peczalska, K. J./Nesbit, M. E.
The lymphoid system: abnormalities in immunodeficiency and malignancy
Journal of Pediatrics 84 (1974); S. 789 - 796

(342) Kersey, J. H./Spector, B. D./Good, R. A.
Primary immunodeficiency and malignancy
in: Birth defects: original article series; Vol. XI, Nr. 1
Bergsma, D. (Hrsg.)
Immunodeficiency in man and animals
Sinauer Ass., Sunderland/USA (1975); S. 289 - 298

(343) Kesarwala, H. H./Prasad, R. V. S. K./Szep, R./Oldman, E./Lane, S./Papageorgiou, P. S.
Transfer factor therapy in hyperimmunoglobulinaemia E syndrome
Clinical and Experimental Immunology 36 (1979); S. 465 - 472

(344) Kevy, S. V./Tefft, M./Vawter, G. F./Rosen, F. S.
Hereditary splenic hypoplasia
Pediatrics 42 (1968); S. 752 - 757

(345) Khan, A. J./Evans, H. E./Glass, L./Shin, Y. H./
Almonte, D.
Defective neutrophil chemotaxis in patients with
Down syndrome
Journal of Pediatrics 87 (1975); S. 87 - 89

(346) King, M. A./Wells, J. V./Nelson, D. S.
IgA synthesis by peripheral blood mononuclear cells
from normal and selectively IgA deficient subjects
Clinical and Experimental Immunology 38 (1979); S.
306 - 315

(347) Kirchner, H./Rühl, H.
Zinc deficiency
Lancet 1973 I; S. 1317

(348) Kirkpatrick, C.
Some infants with severe combined immune deficiency
can live normal lives with new therapeutic
procedures
JAMA 239 (1978); S. 2432

(349) Kirkpatrick, C. H./Montes, L. F. (Moderators)
Chronic mucocutaneous candidiasis
Journal of Cutaneous Pathology 1 (1974); S. 211 - 229

(350) Kirkpatrick, C. H./Windhorst, D. B.
Mucocutaneous candidiasis and thymoma
American Journal of Medicine 66 (1979); S. 939 - 945

(351) Kirschner, B. S./Pachman, L. M.
IgA deficiency and recurrent pneumonia in the
Schwartz-Jampel syndrome
Journal of Pediatrics 88 (1976); S. 1060 - 1061

(352) Klebanoff, S. J./Hamon, C. B.
Role of myeloperoxidase-mediated antimicrobial
systems in intact leukocytes
RES - Journal of Reticuloendothelial Society 12
(1972); S. 170 - 196

(353) Klemperer, M. R./Woodworth, H. C./Rosen, F. S./ Austen, K. F.
Hereditary deficiency of the second component of complement (C'2) in man
Journal of Clinical Investigation 45 (1966); S. 880 - 890

(354) Kobayashi, N. (Hrsg.)
Immunodeficiency
(Japan Medical Research Foundation Publication No. 5)
University Park Press, Baltimore/USA (1978)

(355) Kobayashi, Y./Amano, D./Ueda, K./Kagosaki, Y./Usui, T.
Treatment of seven cases of chronic granulomatous disease with sulfamethoxazole-trimethoprim (SMX-TMP)
European Journal of Pediatrics 127 (1978); S. 247 - 254 oder
in: Kokubun, Y./Kobayashi, N. (Hrsg.)
Phagocytosis: its physiology and pathology
University Park Press, Baltimore/USA (1979); S. 211 - 220

(356) Kohler, P. F./Müller-Eberhard, H. J.
Complement-immunoglobulin relation: deficiency of C'1q associated with impaired immunoglobulin G synthesis
Science 163 (1969); S. 474 - 475

(357) Kohler, P. F./Müller-Eberhard, H. J.
Metabolism of human C1q: studies in hypogammaglobulinemia, myeloma, and systemic lupus erythematosus
Journal of Clinical Investigation 51 (1972); S. 868 - 875

(358) Kokubun, Y./Kobayashi, N. (Hrsg.)
Phagocytosis: its physiology and pathology
University Park Press, Baltimore/USA (1979)

(359) Komiyama, A./Morosawa, H./Nakahata, T./Miyagawa, Y./ Akabane, T.
Abnormal neutrophil maturation in a neutrophil defect with morphologic abnormality and impaired function
Journal of Pediatrics 94 (1979); S. 19 - 25

(360) Kostmann, R.
Infantile genetic agranulocytosis (Agranulocytosis infantilis hereditaria)
Acta Paediatrica Scandinavica, Supplement 105 (1956)

(361) Kostmann, R.
Infantile genetic agranulocytosis (Agranulocytosis infantilis hereditaria): a new recessive lethal disease in man (Summary of supplement 105)
Acta Paediatrica Scandinavica 45 (1956); S. 309 - 310

(362) Kostmann, R.
Infantile genetic agranulocytosis: a review with presentation of ten new cases
Acta Paediatrica Scandinavica 64 (1975); S. 362 - 368

(363) Kownatzki, E.
Humorale Immunreaktionen
in: Vorlaender, K.-O. v. (Hrsg.)
Praxis der Immunologie: Grundlagen, Methoden, Klinik
Thieme Verlag, Stuttgart (1976); S. 8 - 14

(364) Kretschmer, R./August, C. S./Rosen, F. S./Janeway, C. A.
Recurrent infections, episodic lymphopenia and impaired cellular immunity: further observations on "immunologic amnesia" in two siblings
New England Journal of Medicine 281 (1969); S. 285 - 290

(365) Kretschmer, R./Janeway, C. A./Rosen, F. S.
Immunologic amnesia
Pediatric Research 2 (1968); S. 7 - 16

(366) Kwitko, A. O./McKenzie, P. E./Shearman, D. J. C./ Gormly, A. A./Woodroffe, A. J.
Circulating immune complexes in IgA deficiency
Clinical and Experimental Immunology 38 (1979); S. 45 - 51

(367) Kyong, C. U./Virella, G./Fudenberg, H. H./Darby, C. P.
X-linked immunodeficiency with increased IgM: clinical, ethnic, and immunologic heterogeneity
Pediatric Research 12 (1978); S. 1024 - 1026

(368) Lachmann, P. J./Hobart, M. J.
A new genetic complement deficiency
Pathologie - Biologie 25 (1977); S. 398

(369) Lachmann, P. J./Hobart, M. J./Woo, P.
Combined genetic deficiency of C6 and C7 in man
Clinical and Experimental Immunology 33 (1978); S. 193 - 203

(370) Lachmann, P. J./Nicol, P. A. E.
The C3 feedback cycle of C activation: the role of the C3b inactivator (KAF)
Journal of Immunology 111 (1973); S. 289 (Abstrakt)

(371) Ladisch, S./Poplack, D. G./Holiman, B./Blaese, R. M.
Immunodeficiency in familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis
Lancet 1978 I; S. 581 - 583

(372) Lalezari, P./Jiang, A.-F./Yegen, L./Santorineou, M.
Chronic autoimmune neutropenia due to anti-Na_2 antibody
New England Journal of Medicine 293 (1975); S. 744 - 747

(373) Lalezari, P./Nussbaum, M./Gelman, S./Spaet, T. H.
Neonatal neutropenia due to maternal isoimmunization
Blood 15 (1959); S. 236 - 243

(374) Landing, B. H./Shirkey, H. S.
A syndrome of recurrent infection and infiltration of viscera by pigmented lipid histiocytes
Pediatrics 20 (1957); S. 431 - 438

(375) Landing, B. H./Yutuc, I. L./Swanson, V. L.
Clinicopathologic correlations in immunologic deficiency diseases of children, with emphasis on thymic histologic patterns
in: Kobayashi, N. (Hrsg.)
Immunodeficiency
University Park Press, Baltimore/USA (1978); S. 3 - 35

(376) Laurell, C.-B./Eriksson, S.
The electrophoretic α_1-globulin pattern of serum in α_1-antitrypsin deficiency
Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation 15 (1963); S. 132 - 140

(377) Laurell, C.-B./Sveger, T./Ljunggren, C.-G.
α_1-antitrypsin deficiency
Acta Paediatrica Scandinavica 63 (1974); S. 855 - 857

(378) Lavin, M. F./Kidson, C.
Lymphocytes in ataxia telangiectasia: implications of the DNA repair defect
Clinical Immunology and Immunopathology 10 (1978); S. 325 - 329

(379) Lawlor, G. J./Ammann, A. J./Wright, W. C./La Franchi, S. H./Bilstrom, D./Stiehm, E. R.
The syndrome of cellular immunodeficiency with immunoglobulins
Journal of Pediatrics 84 (1974); S. 183 - 192

(380) Lawrence, H. S.
The transfer in humans of delayed skin sensitivity to streptococcal M substance and to tuberculin with disrupted leucocytes
Journal of Clinical Investigation 34 (1955); S. 219 - 230

(381) Lawton, A. R./Cooper, M. D.
Normal T- and B-cell differentiation: correlation with defects producing immune deficiency
in: Birth defects: original article series; Vol. XIV, Nr. 6 A
Summitt, R. L./Bergsma, D. (Hrsg.)
Cell surface factors, immune deficiencies, twin studies
Liss Inc., New York (1978); S. 49 - 57

(382) Lawton, A. R./Wu, L. Y. F./Cooper, M. D.
A spectrum of B-cell differentiation defects
in: Birth defects: original article series; Vol. XI, Nr. 1
Bergsma, D. (Hrsg.)
Immunodeficiency in man and animals
Sinauer Ass., Sunderland/USA (1975); S. 28 - 32

(383) Leddy, J. P./Frank, M. M./Gaither, T./Baum, J./Klemperer, M. R.
Hereditary deficiency of the sixth component of complement in man: I. Immunochemical, biologic, and family studies
Journal of Clinical Investigation 53 (1974); S. 544 - 553

(384) Leddy, J. P./Griggs, R. C./Klemperer, M. R./Frank, M. M.
Hereditary complement (C2) deficiency with dermatomyositis
American Journal of Medicine 58 (1975); S. 83 - 91

(385) Leddy, J. P./Simons, R. L./Douglas, R. G.
Effect of selective complement deficiency on the rate of neutralization of enveloped viruses by human sera
Journal of Immunology 118 (1977); S. 28 - 34

(386) Lehner, T./Wilton, J. M. A./Ivanyi, L.
Immunodeficiencies in chronic muco-cutaneous candidosis
Immunology 22 (1972); S. 775 - 787

(387) Lehrer, R. I./Cline, M. J.
Leukocyte myeloperoxidase deficiency and disseminated candidiasis: the role of myeloperoxidase in resistance to candida infection
Journal of Clinical Investigation 48 (1969); S. 1478 - 1488

(388) Leiner, C.
Über Erythrodermia desquamativa, eine eigenartige universelle Dermatose der Brustkinder
Archiv für Dermatologie und Syphilis 89 (1908); S. 163 - 189

(389) Le Prévost, C./Frommel, D./Dupuy, J.-M.
Complement studies in alpha-1-antitrypsin deficiency in children
Journal of Pediatrics 87 (1975); S. 571 - 573

(390) L'Esperance, P./Brunning, R./Deinard, A. S./Park, B. H./Biggar, W. D./Good, R. A.
Congenital neutropenia: impaired maturation with diminished stem-cell input
in: Birth defects: original article series; Vol. XI, Nr. 1
Bergsma, D. (Hrsg.)
Immunodeficiency in man and animals
Sinauer Ass., Sunderland/USA (1975); S. 59 - 65

(391) Leupold, D.
Ichthyosis congenita, Katarakt, Schwachsinn, Ataxie, Osteosklerose und Abwehrdefekt
Monatsschrift für Kinderheilkunde 127 (1979); S. 307 - 308

(392) Levin, A. S./Spitler, L. E./Fudenberg, H. H.
a) Transfer factor: I. Methods of therapy
b) Transfer factor: II. Results of therapy
in: Birth defects: original article series; Vol. XI, Nr. 1
Bergsma, D. (Hrsg.)
Immunodeficiency in man and animals

Sinauer Ass., Sunderland/USA (1975); a) S. 445 - 448 und b) S. 449 - 456

(393) Levin, A. S./Spitler, L. E./Stites, D. P./Fudenberg, H. H.
Wiskott-Aldrich syndrome, a genetically determined cellular immunologic deficiency: clinical and laboratory responses to therapy with transfer factor
Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 67 (1970); S. 821 - 828

(394) Levin, S./Nir, E./Mogilner, B. M.
T system immune-deficiency in Down's syndrome
Pediatrics 56 (1975); S. 123 - 126

(395) Levis, W. R./Dattner, A. M./Shaw, J. S.
Selective defects in T cell function in ataxia-telangiectasia
Clinical and Experimental Immunology 37 (1979); S. 44 - 49

(396) Levy, D. A./Chen, J.
Healthy IgE-deficient person
New England Journal of Medicine 283 (1970); S. 541 - 542

(397) Lewis, V./Twomey, J. J./Goldstein, G./Smithwick, E./Pahwa, S./O'Reilly, R./Pahwa, R./Good, R. A./Schulte-Wisserman, H./Horowitz, S./Hong, R./Jones, J./Sieber, O./Kirkpatrick, C./Polmar, S./Bealmear, P.
Circulating thymic-hormone activity in congenital immunodeficiency
Lancet 1977 II; S. 471 - 475

(398) Lim, D./Gewurz, A./Lint, T. F./Ghaze, M./Sepheri, B./Gewurz, H.
Absence of the sixth component of complement in a patient with repeated episodes of meningococcal meningitis
Journal of Pediatrics 89 (1976); S. 42 - 47

(399) Lint, T. F./Zeitz, H. J./Scott, D./Malkinson, J. R./ Gewurz, H.
Hereditary deficiency of the ninth component of complement (C) in man
Clinical Research 26 (1978); S. 714 A (Abstrakt)

(400) Lischner, H. W./Huff, D. S.
T-cell deficiency in DiGeorge syndrome
in: Birth defects: original article series; Vol. XI, Nr. 1
Bergsma, D. (Hrsg.)
Immunodeficiency in man and animals
Sinauer Ass., Sunderland/USA (1975); S. 16 - 21

(401) Lischner, H. W./Martyn, L. J.
Chorioretinal lesions, sea-blue histiocytes and other manifestations in familial chronic granulomatous disease
in: Birth defects: original article series; Vol. XI, Nr. 1
Bergsma, D. (Hrsg.)
Immunodeficiency in man and animals
Sinauer Ass., Sunderland/USA (1975); S. 73 - 76

(402) Litwin, S. D.
Immunodeficiency with thymoma: failure to induce Ig production in immunodeficient lymphocytes cocultured with normal T cells
Journal of Immunology 122 (1979); S. 728 - 732

(403) Liwnicz, B. H./Marinkovich, V. A.
Chronic polioencephalitis with cerebral atrophy in infantile X-linked hypogammaglobulinaemia
Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 42 (1979); S. 357 - 362

(404) Lo, N. S./Sin, W. K./Ho, P. C./Mak, L. W./Buchanan, A. J. C./Lawton, J. W. M.
Idiopathic late-onset immunoglobulin deficiency with associated defect in cell-mediated immunity
Archives of Disease in Childhood 52 (1977); S. 899 - 901

(405) Löwenberg, B./Vossen, J. M./Dooren, L. J.
Transplantation of fetal liver cells in the treatment of severe combined immunodeficiency disease .
Blut 34 (1977); S. 181 - 195

(406) Lombeck, I./Schnippering, H. G./Ritzl, F./Feinendegen, L. E./Bremer, H. J.
Absorption of zinc in acrodermatitis enteropathica
Lancet 1975 I; S. 855

(407) Lopez, V./Ochs, H. D./Thuline, H. C./Davis, S. D./Wedgwood, R. J.
Defective antibody response to bacteriophage ØX 174 in Down syndrome
Journal of Pediatrics 86 (1975); S. 207 - 211

(408) Lopukhin, Y./Morosov, Y./Petrov, R.
Transplantation of neonate thymus-sternum complex in ataxia-teleangiectasia
Transplantation Proceedings V Nr. 1 (1973); S. 823 - 827

(409) Lux, S. E./Johnston, R. B./August, C. S./Say, B./Penchaszadeh, V. B./Rosen, F. S./McKusick, V. A.
Chronic neutropenia and abnormal cellular immunity in cartilage-hair hypoplasia
New England Journal of Medicine 282 (1970); S. 231 - 236

(410) MacPherson, B. R.
The clinical and laboratory diagnosis of chronic granulomatous disease of childhood
CRC - Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences 8 (1977); S. 81 - 103

(411) Magilavy, D. B./Cassidy, J. T./Tubergen, D. G./Petty, R. E./Chisholm, R./McCall, K.
Intravenous gammaglobulin in the management of patients with hypogammaglobulinemia
Journal of Allergy and Clinical Immunology 61 (1978); S. 378 - 383

(412) Majeski, J. A./Upshur, J. K.
Asplenia syndrome: a study of congenital anomalies in 16 cases
JAMA 240 (1978); S. 1508 - 1510

(413) Malawista, S. E.
Simple screening test on clotted blood for chronic granulomatous disease of childhood
Lancet 1978 I; S. 943

(414) Mancini, G./Carbonara, A. O./Heremans, J. F.
Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion
Immunochemistry 2 (1965); S. 235 - 254

(415) Marsh, W. L.
Chronic granulomatous disease, the McLeod syndrome, and the Kell blood groups
in: Birth defects: original article series; Vol. XIV, Nr. 6 A
Summitt, R. L./Bergsma, D. (Hrsg.)
Cell surface factors, immune deficiencies, twin studies
Liss Inc., New York (1978); S. 9 - 25

(416) Marsh, W. L./Uretsky, S. C./Douglas, S. D.
Antigens of the Kell blood group system on neutrophils and monocytes: their relation to chronic granulomatous disease
Journal of Pediatrics 87 (1975); S. 1117 - 1120

(417) Martin, J. P./Aguilar, F. T.
Thymic hypoplasia with severe combined immunodeficiency
Annals of Allergy 39 (1977); S. 196 - 200

(418) Matsuda, I./Oka, Y./Taniguchi, N./Furuyama, M./Kodama, S./Arashima, S./Mitsuyama, T.
Leukocyte glutathione peroxidase deficiency in a male patient with chronic granulomatous disease
in: Kokubun, Y./Kobayashi, N. (Hrsg.)

Phagocytosis: its physiology and pathology
University Park Press, Baltimore/USA (1979); S. 221 - 226

(419) Matsumoto, S./Sakiyama, Y./Minami, H./Togashi, T./Itoh, H./Ohmura, S.
Treatment of immunologic deficiency states with dialysable transfer factor
in: Kobayashi, N. (Hrsg.)
Immunodeficiency
University Park Press, Baltimore/USA (1978); S. 301 - 320

(420) Mawhinney, H./Gleadhill, V. F. D./McCrea, S.
In vitro and in vivo responses to thymosin in severe combined immunodeficiency
Clinical Immunology and Immunopathology 14 (1979); S. 196 - 203

(421) Mawhinney, H./McCrea, S./Gleadhill, V. F. D./Donnelly, E.
Severe combined immunodeficiency disease in patient with α_1-antitrypsin deficiency
Lancet 1979 II; S. 593

(422) Mawhinney, H./Tomkin, G. H.
Gluten enteropathy associated with selective IgA deficiency
Lancet 1971 II; S. 121 - 123

(423) Mayer, M. M.
The complement system
Scientific American 229 (1973); S. 54 - 66

(424) McFarlin, D. E./Oppenheim, J. J.
Impaired lymphocyte transformation in ataxia-telangiectasia in part due to a plasma inhibitory factor
Journal of Immunology 103 (1969); S. 1212 - 1222

(425) McFarlin, D. E./Strober, W./Waldmann, T. A.
Ataxia-telangiectasia
Medicine 51 (1972); S. 281 - 314

(426) McKusick, V. A./Cross, H. E.
Ataxia-telangiectasia and Swiss-type agammaglobulinemia
JAMA 195 (1966); S. 739 - 753

(427) McKusick, V. A./Eldrige, R./Hostetler, J. A./ Ruangwit, U./Egeland, J. A.
Dwarfism in the Amish: II. Cartilage-hair hypoplasia
Bulletin of Johns Hopkins Hospital 116 (1964); S. 285 - 326

(428) McLaughlan, P./Stanworth, D. R./Webster, A. D. B./ Asherson, G. L.
Serum IgE in immune deficiency disorders
Clinical and Experimental Immunology 16 (1974); S. 375 - 381

(429) McLaughlin, J. F./Schaller, J./Wedgwood, R. J.
Arthritis and immunodeficiency
Journal of Pediatrics 81 (1972); S. 801 - 803

(430) McPhail, L. C./DeChatelet, L. R./Shirley, P. S./ Wilfert, C./Johnston, R. B./McCall, C. E.
Deficiency of NADPH oxidase activity in chronic granulomatous disease
Journal of Pediatrics 90 (1977); S. 213 - 217

(431) Medici, M. A./Kagan, B. M./Gatti, R. A.
Chronic progressive panencephalitis in hypogammaglobulinemia
Journal of Pediatrics 93 (1978); S. 73 - 75

(432) Medici, M. A./Kagan, B. M./Menkes, J. H./Gatti, R. A.
Chronic progressive panencephalitis in hypogammaglobulinemia
in: Kobayashi, N. (Hrsg.)
Immunodeficiency
University Park Press, Baltimore/USA (1978); S. 149 - 160

(433) Meigel, W./Niethammer, D./Weber, L./Martin, R./ Dieterle, U./Kleihauer, E.

Hautmanifestationen der Graft-vs-Host Reaktion bei schwerem kombiniertem Immundefekt
Monatsschrift für Kinderheilkunde 127 (1979); S. 311 - 313

(434) Mende, S./Suchy, B./Fülle, H. H./Pribilla, W.
Klinische Ergebnisse bei der Anwendung von Granulozytentransfusionen
Medizinische Klinik 74 (1979); S. 687 - 690

(435) Meuwissen, H. J./Pickering, R. J./Pollara, B.
Adenosine deaminase deficiency in combined immunologic deficiency disease
in: Birth defects: original article series; Vol. XI, Nr. 1
Bergsma, D. (Hrsg.)
Immunodeficiency in man and animals
Sinauer Ass., Sunderland/USA (1975); S. 117 - 119

(436) Meuwissen, H. J./Pollara, B.
Adenosine deaminase deficiency: the first inborn error of metabolism noted in immunodeficiency disease
Journal of Pediatrics 84 (1974); S. 315 - 316

(437) Meuwissen, H. J./Pollara, B./Pickering, R. J. (Summarized by ...)
Combined immunodeficiency disease associated with adenosine deaminase deficiency
Journal of Pediatrics 86 (1975); S. 169 - 181

(438) Miescher, P. A. (Hrsg.)
Immunopathology (VII. International symposium 1976)
Schwabe Verlag, Basel - Stuttgart (1977)

(439) Mietens, C./Bernhard, A.
Antikörpermangelzustände bei Kindern
Deutsche medizinische Wochenschrift 100 (1975); S. 455 - 460

(440) Miller, M. E.
Natural defense mechanisms: development and

characterization of innate immunity
in: Stiehm, E. R./Fulginiti, V. A.
Immunologic disorders in infants and children
Saunders Comp., Philadelphia/USA (1973); S. 127 - 141

(441) Miller, M. E.
Pathology of chemotaxis and random mobility
Seminars in Hematology 12 (1975); S. 59 - 82

(442) Miller, M. E.
Host defenses in the human neonate (Symposium on the child with recurrent infection)
Pediatric Clinics of North America 24 Nr. 2 (1977); S. 413 - 423

(443) Miller, M. E./Koblenzer, P. J.
Leiner's disease and deficiency of C5
Journal of Pediatrics 80 (1972); S. 879 - 880

(444) Miller, M. E./Nilsson, U. R.
A familial deficiency of the phagocytosis-enhancing activity of serum related to a dysfunction of the fifth component of complement (C5)
New England Journal of Medicine 282 (1970); S. 354 - 358

(445) Miller, M. E./Norman, M. E./Koblenzer, P. J./Schonauer, T.
A new familial defect of neutrophil movement
Journal of Laboratory and Clinical Medicine 82 (1973); S. 1 - 8

(446) Miller, M. E./Oski, F. A./Harris, M. B.
Lazy-leucocyte syndrome: a new disorder of neutrophil function
Lancet 1971 I; S. 665 - 669

(447) Miller, M. E./Seals, J./Kaye, R./Levitsky, L. C.
A familial, plasma-associated defect of phagocytosis
Lancet 1968 II; S. 60 - 63

(448) Mintz, U./Sachs, L.
Normal granulocyte colony-forming cells in the bone marrow of yemenite jews with genetic neutropenia
Blood 41 (1973); S. 745 - 751

(449) Mir, M. A./Geary, C. G./Delamore, I. W.
Hypoimmunoglobulinaemia and aplastic anaemia
Scandinavian Journal of Haematology 19 (1977); S. 225 - 229

(450) Model, L. M.
Primary reticulum cell sarcoma of the brain in Wiskott-Aldrich syndrome
Archives of Neurology 34 (1977); S. 633 - 635

(451) Mollica, F./Messina, A./Stivala, F./Pavone, L.
Immuno-deficiency in Schwartz-Jampel syndrome
Acta Paediatrica Scandinavica 68 (1979); S. 133 - 135

(452) Moore, E. C./Laffin, R. J./Tomasi, T./Pickering, R. J./Radl, J./Meuwissen, H. J.
Regional deficiency of secretory IgA in a patient with combined immunodeficiency of the ADA deficient type
Acta Paediatrica Scandinavica 68 (1979); S. 453 - 458

(453) Morell, A./Skvaril, F./Radl, J./Dooren, L. J./ Barandun, S.
IgG-subclass abnormalities in primary immunodeficiency diseases
in: Birth defects: original article series; Vol. XI, Nr. 1
Bergsma, D. (Hrsg.)
Immunodeficiency in man and animals
Sinauer Ass., Sunderland/USA (1975); S. 108 - 111

(454) Moretta, L./Webb, S. R./Grossi, C. E./Lydyard, P. M./ Cooper, M. D.
Functional analysis of two human T-cell subpopulations: help and suppression of B-cell responses by T cells bearing receptors for IgM or IgG

Journal of Experimental Medicine 146 (1977); S. 184 - 200

(455) Morley, A. A./Carew, J. P./Baikie, A. G.
Familial cyclical neutropenia
British Journal of Haematology 13 (1967); S. 719 - 738

(456) Moscatelli, P./Dagna Bricarelli, F./de Barbieri, A.
Immunoglobulins on the surface of lymphocytes, their distribution in cord blood, newborns and infants affected by transient hypogammaglobulinaemia
Helvetica Paediatrica Acta 28 (1973); S. 553 - 558

(457) Müller-Eberhard, H. J.
Complement
Annual Review of Biochemistry 44 (1975); S. 697 - 724

(458) Müller-Eberhard, H. J./Kunkel, H. G.
Isolation of a thermolabile serum protein which precipitates γ-globulin aggregates and participates in immune hemolysis
Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine 106 (1961); S. 291 - 295

(459) Murgita, R. A./Tomasi, T. B.
Suppression of the immune response by α-fetoprotein:
I. The effect of mouse α-fetoprotein on the primary and secondary antibody response
II. The effect of mouse α-fetoprotein on mixed lymphocyte reactivity and mitogen-induced lymphocyte transformation
Journal of Experimental Medicine 141 (1975); I. S. 269 - 286 und II. S. 440 - 452

(460) Mutz, I./Stögmann, W.
Immunodeficiency with lymphoid hyperplasia
European Journal of Pediatrics 124 (1977); S. 207 - 216

(461) Najjar, V. A.
Defective phagocytosis due to deficiencies involving

the tetrapeptide tuftsin
Journal of Pediatrics 87 (1975); S. 1121 - 1124

(462) Najjar, V. A.
Molecular basis of familial and acquired phagocytosis deficiency involving the tetrapeptide, Thr-Lys-Pro-Arg, tuftsin
Experimental Cell Biology 46 (1978); S. 114 - 126

(463) Najjar, V. A./Constantopoulos, A.
A new phagocytosis-stimulating tetrapeptide hormone, tuftsin, and its role in disease
RES- Journal of Reticuloendothelial Society 12 (1972); S. 197 - 215

(464) Nakagawa, T./Aoki, T./Yata, J.
Functional abnormalities of the lymphocytes from patients with Lesch-Nyhan syndrome
in: Kobayashi, N. (Hrsg.)
Immunodeficiency
University Park Press, Baltimore/USA (1978); S. 227 - 231

(465) Neu, R. L./Stockman, J. A./Spitzer, R. E./Tomar, R. H.
46, XY/46 XY, 21q- mosaicism in an infant with neutropenia and properdin deficiency
Journal of Medical Genetics 13 (1976); S. 332 - 334

(466) Neumann, G./Konorza, G.
Phagozytose und Nitroblau-Tetrazolium-Reduktion: Methodische Variation
Immunität und Infektion 7 (1979); S. 21 - 23

(467) Newman, S. L./Vogler, L. B./Feigin, R. D./Johnston, R. B.
Recurrent septicemia associated with congenital deficiency of C2 and partial deficiency of factor B and the alternative complement pathway
New England Journal of Medicine 299 (1978); S. 290 - 292

(468) Nezelof, C.
Thymic dysplasia with normal immunoglobulins and immunologic deficiency: pure alymphocytosis
in: Birth defects: original article series; Vol. IV, Nr. 1
Bergsma, D./Good, R. A. (Hrsg.)
Immunologic deficiency in man
The National Foundation, New York (1968); S. 104 - 115

(469) Niethammer, D.
Behandlung mit immunologisch kompetenten Zellen und Zellextrakten
Monatsschrift für Kinderheilkunde 127 (1979); S. 381 - 388

(470) Niethammer, D./Wildfeuer, A./Kleihauer, E./Haferkamp, C.
Granulocytendysfunktion:
I. Angeborene Störungen
II. Erworbene Störungen
Klinische Wochenschrift 53 (1975); S. 643 - 652 (Teil I) und S. 739 - 746 (Teil II)

(471) Nilsson, U. R./Miller, M. E./Wyman, S.
A functional abnormality of the fifth component of complement (C5) from human serum of individuals with a familial opsonic defect
Journal of Immunology 112 (1974); S. 1164 - 1176

(472) Nishizuka, Y./Sakakura, T.
Thymus and reproduction: sex-linked dysgenesia of the gonad after neonatal thymectomy in mice
Science 166 (1969); S. 753 - 755

(473) Nolte, M. T./Pirofsky, B./Gerritz, G. A./Golding, B.
Intravenous immunoglobulin therapy for antibody deficiency
Clinical and Experimental Immunology 36 (1979); S. 237 - 243

(474) Ochs, H. D./Ament, M. E./Davis, S. D.
Structure and function of the gastrointestinal tract in primary immunodeficiency syndromes (IDS) and in granulocyte dysfunction
in: Birth defects: original article series; Vol. XI, Nr. 1
Bergsma, D. (Hrsg.)
Immunodeficiency in man and animals
Sinauer Ass., Sunderland/USA (1975); S. 199 - 207

(475) Ochs, H. D./Davis, S. D./Mickelson, E./Lerner, K. G./ Wedgwood, R. J.
Combined immunodeficiency and reticuloendotheliosis with eosinophilia
Journal of Pediatrics 85 (1974); S. 463 - 465

(476) Ochs, H. D./Lerner, K. G./Storb, R./Mickelson, E. M./ Davis, S. D.
Immunodeficiency in Omenn's syndrome
Clinical Research 21 (1973); S. 307 (Abstrakt)

(477) Ochs, H. D./Rosenfeld, S. I./Thomas, E. D./Giblett, E. R./Alper, C. A./Dupont, B./Schaller, J. G./ Gilliland, B. C./Hansen, J. A./Wedgwood, R. J.
Linkage between the gene (or genes) controlling synthesis of the fourth component of complement and the major histocompatibility complex
New England Journal of Medicine 296 (1977); S. 470 - 475

(478) Oehme, J./Gutzeit, D.
Abwehrschwäche bei Kindern:
I. Angeborene, unspezifische Immundefekte
II. Spezifische humorale und zelluläre Defekte
III. Kombinierte Defekte
Deutsches Ärzteblatt 71 (1974); S. 365 - 371 (Teil I), S. 621 - 626 (Teil II) und S. 775 - 779 (Teil III)

(479) Ogra, P. L./Ogra, S. S./Coppola, P. R.
Secretory component and sudden-infant-death syndrome
Lancet 1975 II; S. 387 - 390

(480) Ohlenschläger, G./Berger, I.
Kongenitale IgG-Agammaglobulinämie: Klinisch-therapeutische, biochemische und genetische Betrachtungen zu einem Erkrankungsfall
Wochenschrift für Klinik und Praxis 69 (1974); S. 417 - 422

(481) Okayasu, I.
A pathological study of 32 autopsy cases of the so-called splenic agenesis syndrome
Bulletin of Tokyo Medical and Dental University 21 (1974); S. 25 - 43

(482) Oleske, J. M./Westphal, M. L./Shore, S./Gorden, D./Bogden, J. D./Nahmias, A.
Zinc therapy of depressed cellular immunity in acrodermatitis enteropathica
American Journal of Diseases of Children 133 (1979); S. 915 - 918

(483) Oliver, J. M.
Impaired microtubule function correctable by cyclic GMP and cholinergic agonists in the Chediak-Higashi syndrome
American Journal of Pathology 85 (1976); S. 395 - 417

(484) Oliver, J. M./Berlin, R. D./Baehner, R. L./Boxer, L. A.
Mechanisms of microtubule disassembly in vivo: studies in normal and chronic granulomatous disease leucocytes
British Journal of Haematology 37 (1977); S. 311 - 322

(485) Omenn, G. S.
Familial reticuloendotheliosis with eosinophilia
New England Journal of Medicine 273 (1965); S. 427 - 432

(486) Opferkuch, W./Rother, K./Schultz, D. R. (Hrsg.)
Clinical aspects of the complement system (International symposium, Bochum, October 1976)
Thieme Verlag, Stuttgart (1978)

(487) Opferkuch, W./Segerling, M.
Biochemistry and biology of complement activation
in: Day, N. K./Good, R. A. (Hrsg.)
Biological amplification systems in immunology
(Comprehensive immunology; Band 2)
Plenum Medical Book Comp., New York (1977); S. 1 - 16

(488) Oppenheim, J. J./Blaese, R. M./Waldmann, T. A.
Defective lymphocyte transformation and delayed hypersensitivity in Wiskott-Aldrich syndrome
Journal of Immunology 104 (1970); S. 835 - 844

(489) O'Reilly, R. J./Dupont, B./Pahwa, S./Grimes, E./Smithwick, E. M./Pahwa, R./Schwartz, S./Hansen, J. A./Siegal, F. P./Sorell, M./Svejgaard, A./Jersild, C./Thomsen, M./Platz, P./L'Esperance, P./Good, R. A.
Reconstitution in severe combined immunodeficiency by transplantation of marrow from an unrelated donor
New England Journal of Medicine 297 (1977); S. 1311 - 1318

(490) Ortega, J. A./Swanson, V. L./Landing, B. H./Hammond, G. D.
Congenital dyskeratosis: Zinsser-Engman-Cole syndrome with thymic dysplasia and aplastic anemia
American Journal of Diseases of Children 124 (1972); S. 701 - 704

(491) Osofsky, S. G./Thompson, B. H./Lint, T. F./Gewurz, H.
Homozygous C3 deficiency presenting with fever, skin rash and arthralgias and responding to whole blood transfusion
Pediatric Research 10 (1976); S. 391 (Abstrakt-Nr. 543)

(492) Osswald, P./Gathmann, H./Müller, G./Kaduk, B.
α_1-Antitrypsinmangel: Klinisches und morphologisches Erscheinungsbild im frühen Kindesalter
Monatsschrift für Kinderheilkunde 126 (1978); S. 659 - 666

(493) Østergaard, P. A.
Clinical aspects of transient immunoglobulin deficiency in children
Danish Medical Bulletin 24 (1977); S. 206 - 209

(494) Østergaard, P. A./Eriksen, J.
Association between HLA-A1, B8 in children with extrinsic asthma and IgA deficiency
European Journal of Pediatrics 131 (1979); S. 263 - 270

(495) Osterland, C. K./Espinoza, L./Parker, L. P./Schur, P. H.
Inherited C2 deficiency and systemic lupus erythematosus: studies on a family
Annals of Internal Medicine 82 (1975); S. 323 - 328

(496) Owen, J. J. T./Cooper, M. D./Raff, M. C.
In vitro generation of B lymphocytes in mouse foetal liver, a mammalian 'bursa equivalent'
Nature 249 (1974); S. 361 - 363

(497) Oxelius, V.-A.
Quantitative and qualitative investigations of serum IgG subclasses in immunodeficiency diseases
Clinical and Experimental Immunology 36 (1979); S. 112 - 116

(498) Ozsoylu, S./Hosain, F./McIntyre, P. A.
Functional development of phagocytic activity of the spleen
Journal of Pediatrics 90 (1977); S. 560 - 562

(499) Pabst, H. F./Gelpke, P. M.
Anti-D globulin-induced hemolysis in agamma-globulinemia and arthritis
Pediatrics 61 (1978); S. 306 - 308

(500) Pabst, H. F./Holmes, B./Quie, P. G./Gewurz, H./Rodey, G./Good, R. A.
Immunological abnormalities in Job's syndrome
Pediatric Research 5 (1971); S. 380

(501) Pachman, L. M./Kirkpatrick, C. H./Kaufman, D. H./ Rothberg, R. M.
The lack of effect of transfer factor in thymic dysplasia with immunoglobulin synthesis
Journal of Pediatrics 84 (1974); S. 681 - 688

(502) Pahwa, R./Pahwa, S./Good, R. A./Incefy, G./O'Reilly, R. J.
Rationale for combined use of fetal liver and thymus for immunological reconstitution in patients with variants of severe combined immunodeficiency
Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 74 (1977); S. 3002 - 3005

(503) Pahwa, S. G./Grimes, E. R./Hansen, J. A./O'Reilly, R. J./Good, R. A./Smithwick, E. M.
Defective phagocytic function in aplastic anemia
Clinical Research 24 (1976); S. 334 A

(504) Pahwa, S. G./Smithwick, E. M./Grimes, E. R./O'Reilly, R. J./Pahwa, R. N./Good, R. A.
Chemotactic defects in severe combined immuno-deficiency
Journal of Pediatrics 92 (1978); S. 43 - 50

(505) Pahwa, S. G./Smithwick, E. M./O'Reilly, R. J./Good, R. A.
Chemotactic defects in severe combined immune deficiency (SCID)
Pediatric Research 10 (1976); S. 392 (Abstrakt-Nr. 545)

(506) Parkman, R./Gelfand, E. W./Rosen, F. S./Sanderson, A./Hirschhorn, R.
Severe combined immunodeficiency and adenosine deaminase deficiency
New England Journal of Medicine 292 (1975); S. 714 - 719

(507) Parkman, R./Rappeport, J./Geha, R./Belli, J./Cassidy, R./Levey, R./Nathan, D. G./Rosen, F. S.
Complete correction of the Wiskott-Aldrich syndrome

by allogeneic bone-marrow transplantation
New England Journal of Medicine 298 (1978); S. 921 - 927

(508) Parmley, R. T./Ogawa, M./Darby, C. P./Spicer, S. S.
Congenital neutropenia: neutrophil proliferation with abnormal maturation
Blood 46 (1975); S. 723 - 734

(509) Pass, R. F./Johnston, R. B./Cooper, M. D.
Agammaglobulinemia with B lymphocytes in a neonate with acrodermatitis enteropathica
American Journal of Diseases of Children 128 (1974); S. 251 - 253

(510) Pearl, E. R./Vogler, L. B./Okos, A. J./Crist, W. M./ Lawton, A. R./Cooper, M. D.
B lymphocyte precursors in human bone marrow: an analysis of normal individuals and patients with antibody-deficiency states
Journal of Immunology 120 (1978); S. 1169 - 1175

(511) Pedersen, F. K./Johansen, K. S./Rosenkvist, J./ Tygstrup, I./Valerius, N. H.
Pneumocystis carinii infection in a girl with chronic granulomatous disease treated with transfusions of granulocytes
in: Güttler, F. u. a. (Hrsg.)
Inborn errors of immunity and phagocytosis
MTP Press Limited, Falcon House/England (1979); S. 349 - 352

(512) Petersen, B. H./Graham, J. A./Brooks, G. F.
Human deficiency of the eighth component of complement
Journal of Clinical Investigation 57 (1976); S. 283 - 290

(513) Petersen, B. H./Lee, T. J./Snyderman, R./Brooks, G. F.
Neisseria meningitidis and Neisseria gonorrhoeae

bacteremia associated with C6, C7, or C8 deficiency
Annals of Internal Medicine 90 (1979); S. 917 - 920

(514) Petrides, P. E.
Immunsystem
in: Harper, H. A./Löffler, G./Petrides, P. E./Weiss, L.
Physiologische Chemie
Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York (1975); S. 847 - 863

(515) Pickering, R. J./Naff, G. B./Stroud, R. M./Good, R. A./Gewurz, H.
Deficiency of C1r in human serum: effects on the structure and function of macromolecular C1
Journal of Experimental Medicine 131 (1970); S. 803 - 815

(516) Pike, M. C./Snyderman, R.
Augmentation of human monocyte chemotactic response by levamisole
Nature 261 (1976); S. 136 - 137

(517) Pillemer, L./Blum, L./Lepow, I. H./Ross, O. A./Todd, E. W./Wardlaw, A. C.
The properdin system and immunity:
I. Demonstration and isolation of a new serum protein, properdin, and its role in immune phenomena
Science 120 (1954); S. 279 - 285

(518) Pincus, S. H./Boxer, L. A./Stossel, T. P.
Chronic neutropenia in childhood: analysis of 16 cases and a review of the literature
American Journal of Medicine 61 (1976); S. 849 - 861

(519) Pincus, S. H./Thomas, I. T./Clark, R. A./Ochs, H. D.
Defective neutrophil chemotaxis with variant ichthyosis, hyperimmunoglobulinemia E, and recurrent infections
Journal of Pediatrics 87 (1975); S. 908 - 911

(520) Pollara, B./Moore, J. J./Pickering, R. J./Gabrielsen, A. E./Meuwissen, H. J.
Combined immunodeficiency disease: an inborn error of purine metabolism
in: Birth defects: original article series; Vol. XI, Nr. 1
Bergsma, D. (Hrsg.)
Immunodeficiency in man and animals
Sinauer Ass., Sunderland/USA (1975); S. 120 - 123

(521) Polmar, S. H./Stern, R. C./Schwartz, A. L./Hirschhorn, R.
Enzyme replacement therapy for adenosine deaminase deficiency and severe combined immunodeficiency disease
Pediatric Research 10 (1976); S. 392 (Abstrakt-Nr. 548)

(522) Polmar, S. H./Stern, R. C./Schwartz, A. L./Wetzler, E. M./Chase, P. A./Hirschhorn, R.
Enzyme replacement therapy for adenosine deaminase deficiency and severe combined immunodeficiency
New England Journal of Medicine 295 (1976); S. 1337 - 1343

(523) Polmar, S. H./Waldmann, T. A./Balestra, S. T./Jost, M. C./Terry, W. D.
Immunoglobulin E in immunologic deficiency diseases: I. Relation of IgE and IgA to respiratory tract disease in isolated IgE deficiency, IgA deficiency, and ataxia telangiectasia
Journal of Clinical Investigation 51 (1972); S. 326 - 330

(524) Polmar, S. H./Waldmann, T. A./Terry, W. D.
The relationship of IgA and IgE deficiency
in: Birth defects: original article series; Vol. XI, Nr. 1
Bergsma, D. (Hrsg.)
Immunodeficiency in man and animals
Sinauer Ass., Sunderland/USA (1975); S. 147 - 150

(525) Pondman, K. W./Stoop, J. W./Cormane, R. H./Hannema, A. J.
Abnormal C'1 in a patient with systemic lupus erythematosus
Journal of Immunology 101 (1968); S. 811

(526) Poplack, D. G./Lawrence, E. C./Holiman, B. J./ Kirkpatrick, C. H./Blaese, R. M.
Defective monocyte cytotoxic effector function in patients with immunodeficiency disease
Pediatric Research 10 (1976); S. 392 (Abstrakt-Nr. 549)

(527) Price, T. H./Dale, D. C.
The selective neutropenias
in: Thomas, E. D. (Hrsg.)
Clinics in haematology: aplastic anaemia; Vol. 7 Nr. 3
Saunders Comp., London (1978); S. 501 - 521

(528) Prindull, G./Prindull, B.
Hämatopoetische Stammzellen, das lymphatische thymusabhängige System und primäre Immunmangelsyndrome des Kindesalters
Monatsschrift für Kinderheilkunde 121 (1973); S. 22 - 26

(529) Pyke, K. W./Dosch, H.-M./Ipp, M. M./Gelfand, E. W.
Demonstration of an intrathymic defect in a case of severe combined immunodeficiency disease
New England Journal of Medicine 293 (1975); S. 424 - 428

(530) Quie, P. G./Cates, K. L.
Clinical conditions associated with defective polymorphonuclear leukocyte chemotaxis
American Journal of Pathology 88 (1977); S. 711 - 725

(531) Quie, P. G./Kaplan, E. L./Page, A. R./Gruskay, F. L./ Malawista, S. E.
Defective polymorphonuclear-leukocyte function and chronic granulomatous disease in two female

children
New England Journal of Medicine 278 (1968); S. 976 - 980

(532) Ranki, A./Perheentupa, J./Andersson, L. C./Häyry, P.
In vitro T- and B-cell reactivity in cartilage hair hypoplasia
Clinical and Experimental Immunology 32 (1978); S. 352 - 360

(533) Raum, D./Glass, D./Agnello, V./Schur, P./Alper, C. A.
Congenital deficiency of C2 and factor B
New England Journal of Medicine 299 (1978); S. 1313

(534) Raum, D./Glass, D./Carpenter, C. B./Schur, P. H.
C6 deficiency - HLA association
Federation Proceedings; Federation of American Societies for Experimental Biology 35 (1976); S. 655 (Abstrakt-Nr. 2477)

(535) Rausch, P. G./Pryzwansky, K. B./Spitznagel, J. K.
Immunocytochemical identification of azurophilic and specific granule markers in the giant granules of Chediak-Higashi neutrophils
New England Journal of Medicine 298 (1978); S. 693 - 698

(536) Rebuck, J. W./Crowley, J. H.
A method of studying leukocytic functions in vivo
Annals of the New York Academy of Sciences 59 (1955); S. 757 - 805

(537) Reed, W. B./Epstein, W. L./Boder, E./Sedgwick, R.
Cutaneous manifestations of ataxia-telangiectasia
JAMA 195 (1966); S. 746 - 753

(538) Repine, J. E./Clawson, C. C.
Quantitative measurement of the bactericidal capability of neutrophils from patients and carriers of chronic granulomatous disease
Journal of Laboratory and Clinical Medicine 90 (1977); S. 522 - 528

(539) Repine, J. E./Clawson, C. C./White, J. G./Holmes, B.
Spectrum of function of neutrophils from carriers of sex-linked chronic granulomatous disease
Journal of Pediatrics 87 (1975); S. 901 - 907

(540) Repo, H./Vuopio, P./Leirisalo, M./Jansson, S.-E./ Kosunen, T. U.
Impaired neutrophil chemotaxis in Pelger-Huët anomaly
Clinical and Experimental Immunology 36 (1979); S. 326 - 333

(541) Rich, K. C./Arnold, W. J./Palella, T./Fox, I. H.
Cellular immune deficiency with autoimmune hemolytic anemia in purine nucleoside phosphorylase deficiency
American Journal of Medicine 67 (1979); S. 172 - 176

(542) Rieger, C. H. L./Nelson, L. A./Peri, B. A./Lustig, J. V./Newcomb, R. W.
Transient hypogammaglobulinemia of infancy
Journal of Pediatrics 91 (1977); S. 601 - 603

(543) Robertson, P. B./Wright, T. E./Mackler, B. F./ Lenertz, D. M./Levy, B. M.
Periodontal status of patients with abnormalities of the immune system
Journal of Periodontal Research 13 (1978); S. 37 - 45

(544) Robinson, L. D.
Allergy and infection
(Symposium on the child with recurrent infection)
Pediatric Clinics of North America 24 Nr. 2 (1977); S. 409 - 412

(545) Rocklin, R. E.
Use of transfer factor in patients with depressed cellular immunity and chronic infection
in: Birth defects: original article series; Vol. XI, Nr. 1
Bergsma, D. (Hrsg.)

Immunodeficiency in man and animals
Sinauer Ass., Sunderland/USA (1975); S. 431 - 435

(546) Rodermund, O.-E./Hausmann, D.
Das Bloom-Syndrom: Übersicht und Abgrenzung
Fortschritte der Medizin 96 (1978); S. 1852 - 1858

(547) Rodey, G. E./Park, B. H./Ford, D. K./Gray, B. H./Good, R. A.
Defective bactericidal activity of peripheral blood leukocytes in lipochrome histiocytosis
American Journal of Medicine 49 (1970); S. 322 - 327

(548) Rosen, F. S.
Primary immunodeficiency
(Symposium on infectious disease)
Pediatric Clinics of North America 21 (1974); S. 533 - 549

(549) Rosen, F. S./Kevy, S. V./Merler, E./Janeway, C. A./Gitlin, D.
Recurrent bacterial infections and dysgammaglobulinemia: deficiency of 7 S gammaglobulins in the presence of elevated 19 S gammaglobulins.
Report of two cases
Pediatrics 28 (1961); S. 182 - 195

(550) Rosenfeld, S. I./Baum, J./Steigbigel, R. T./Leddy, J. P.
Hereditary deficiency of the fifth component of complement in man:
II. Biological properties of C5-deficient human serum
Journal of Clinical Investigation 57 (1976); S. 1635 - 1643

(551) Rosenfeld, S. I./Kelly, M. E./Leddy, J. P.
Hereditary deficiency of the fifth component of complement in man:
I. Clinical, immunochemical, and family studies
Journal of Clinical Investigation 57 (1976); S. 1626 - 1634

(552) Rosenfeld, S. I. (bzw. Rosenfield)/Leddy, J. P.
Hereditary deficiency of fifth component of complement (C5) in man .
Journal of Clinical Investigation 53 (1974); S. 67 A (Summary-Nr. 251)

(553) Rosner, F./Kozinn, P. J./Jervis, G. A.
Leukocyte function and serum immunoglobulins in Down's syndrome
New York State Journal of Medicine 73 (1973); S. 672 - 675

(554) Rothbach, C./Green, R. L./Levine, M. I./Fireman, P.
Prophylaxis of attacks of hereditary angioedema
American Journal of Medicine 66 (1979); S. 681 - 683

(555) Rothbach, C./Nagel, J./Rabin, B./Fireman, P.
Antibody deficiency with normal immunoglobulins
Journal of Pediatrics 94 (1979); S. 250 - 253

(556) Rott, H.-D./Warnatz, H./Pasch-Hilgers, R./Weikl, A.
Kartagener's syndrome in sibs: clinical and immunologic investigations
Human Genetics 43 (1978); S. 1 - 11

(557) Rozenszajn, L. A./David, E. B./Bar Sela, S.
Large granules and lysosomal fusion in human Chediak-Higashi white blood cells
Acta haematologica 57 (1977); S. 279 - 289

(558) Ruddy, S./Klemperer, R./Rosen, F. S./Austen, K. F./ Kumate, J.
Hereditary deficiency of the second component of complement (C2) in man: correlation of C2 haemolytic activity with immunochemical measurements of C2 protein
Immunology 18 (1970); S. 943 - 954

(559) Rutenberg, W. D./Yang, M. C./Doberstyn, E. B./ Bellanti, J. A.
Multiple leukocyte abnormalities in chronic

granulomatous disease: a familial study
Pediatric Research 11 (1977); S. 158 - 163

(560) Salfner, B.
Primäre Defektimmunopathien
Der Internist 18 (1977); S. 248 - 254

(561) Salmon, S. E./Cline, M. J./Schultz, J./Lehrer, R. I.
Myeloperoxidase deficiency
New England Journal of Medicine 282 (1970); S. 250 - 253

(562) Sandman, R./Ammann, A. J./Grose, C./Wara, D. W.
Cellular immunodeficiency associated with nucleoside phosphorylase deficiency: immunologic and biochemical studies
Clinical Immunology and Immunopathology 8 (1977); S. 247 - 253

(563) Sauer, O./Spelger, G.
Dubowitz-Syndrom mit Immundefizienz und malignem Neoplasma bei zwei Geschwistern
Monatsschrift für Kinderheilkunde 125 (1977); S. 885 - 887

(564) Saulsbury, F. T./Bernstein, M. T./Winkelstein, J. A.
Pneumocystis carinii pneumonia as the presenting infection in congenital hypogammaglobulinemia
Journal of Pediatrics 95 (1979); S. 559 - 561

(565) Saulsbury, F. T./Winkelstein, J. A./Davis, L. E./Hsu, S. H./D'Souza, B. J./Gutcher, G. R./Butler, I. J.
Combined immunodeficiency and vaccine-related poliomyelitis in a child with cartilage-hair hypoplasia
Journal of Pediatrics 86 (1975); S. 868 - 872

(566) Saunders, E. F./Gall, G./Freedman, M. H.
Granulopoiesis in Shwachman's syndrome (pancreatic insufficiency and bone marrow dysfunction)
Pediatrics 64 (1979); S. 515 - 519

(567) Savilahti, E./Pelkonen, P.
Clinical findings and intestinal immunoglobulins in children with partial IgA deficiency
Acta Paediatrica Scandinavica 68 (1979); S. 513 - 519

(568) Schaller, J.
Illness resembling lupus erythematosus in mothers of boys with chronic granulomatous disease
Annals of Internal Medicine 76 (1972); S. 747 - 750

(569) Schaller, J. G.
Immunodeficiency and autoimmunity
in: Birth defects: original article series; Vol. XI, Nr. 1
Bergsma, D. (Hrsg.)
Immunodeficiency in man and animals
Sinauer Ass., Sunderland/USA (1975); S. 173 - 184

(570) Schaller, J. G./Gilliland, B. G./Ochs, H. D./Leddy, J. P./Agodoa, L. C. Y./Rosenfeld, S. I.
Severe systemic lupus erythematosus with nephritis in a boy with deficiency of the fourth component of complement
Arthritis and Rheumatism 20 (1977); S. 1519 - 1525

(571) Schiefer, H.-G.
Physiologie und Pathophysiologie der antibakteriellen Phagozytose:
I. Physiologie
II. Pathophysiologie
Medizinische Klinik 70 (1975); S. 1615 - 1621 bzw. 1622 - 1627

(572) Schindera, F./Rother, U./Hufnagel, C.
Hereditäres angioneurotisches Ödem
Helvetia paediatrica Acta 33 (1978); S. 259 - 266

(573) Schlegel, R. J./Bernier, G. M./Bellanti, J. A./Maybee, D. A./Osborne, G. B./Stewart, J. L./Pearlman, D. S./Ouelette, J./Biehusen, F. C.
Severe candidiasis associated with thymic dysplasia, IgA deficiency, and plasma antilymphocyte effects
Pediatrics 45 (1970); S. 926 - 936

(574) Schlegel, R. J./Kirkpatrick, C. H.
Immune deficiency diseases
in: Bellanti, J. A.
Immunology II
Saunders Comp., Philadelphia/USA (1978); S. 644 - 689

(575) Schlesinger, M./Levin, S./Handzel, Z./Hahn, T./Altman, Y./Chernobilski, B./Bos, J.
Clinical, immunological and histopathological evidence for thymic deficiency in Down's syndrome (mongolism)
Advances in Experimental Medicine and Biology 66 (1976); S. 665 - 671

(576) Schmalstieg, F. C./Goldman, A. S./Mills, G. C./Monchan, T. M./Nelson, J. A./Goldblum, R. M.
Nucleotide metabolism in adenosine deaminase deficiency
Pediatric Research 10 (1976); S. 393 (Abstrakt-Nr. 553)

(577) Schopfer, K./Baerlocher, K.
Antigen-induced neutrophil dysfunction in a patient with chronic eczema, recurrent "cold" staphylococcal infections and hyperimmunoglobulinaemia E
in: Güttler, F. u. a. (Hrsg.)
Inborn errors of immunity and phagocytosis
MTP Press Limited, Falcon House/England (1979); S. 323 - 330

(578) Schrader, W. P./Pollara, B./Meuwissen, H. J.
Characterization of the residual adenosine deaminating activity in the spleen of a patient with combined immunodeficiency disease and adenosine deaminase deficiency
Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 75 (1978); S. 446 - 450

(579) Schulkind, M. L./Ayoub, E. M.
Transfer factor as an approach to the treatment of immune deficiency disease

in: Birth defects: original article series; Vol. XI, Nr. 1
Bergsma, D. (Hrsg.)
Immunodeficiency in man and animals
Sinauer Ass., Sunderland/USA (1975); S. 436 - 440

(580) Schumaker, V. N./Calcott, M. A./Spiegelberg, H. L./ Müller-Eberhard, H. J.
Ultracentrifuge studies of the binding of IgG of different subclasses to the C1q subunit of the first component of complement
Biochemistry 15 (1976); S. 5175 - 5181

(581) Schur, P. H./Borel, H./Gelfand, E. W./Alper, C. A./ Rosen, F. S.
Selective gamma-G globulin deficiencies in patients with recurrent pyogenic infections
New England Journal of Medicine 283 (1970); S. 631 - 634

(582) Schuurman, R. K. B./Rood, J. J. van/Vossen, J. M./ Schellekens, P. T. A./Feltkamp-Vroom, T. M./ Doyer, E./Gmelig-Meyling, F./Visser, H. K. A.
Failure of lymphocyte-membrane HLA-A and -B expression in two siblings with combined immunodeficiency
Clinical Immunology and Immunopathology 14 (1979); S. 418 - 434

(583) Schwaber, J./Lazarus, H./Rosen, F. S.
Bone marrow-derived lymphoid cell lines from patients with agammaglobulinemia
Journal of Clinical Investigation 62 (1978); S. 302 - 310

(584) Schwartz, A. L./Polmar, S. H./Stern, R. C./Cowan, D. H.
Abnormal platelet aggregation in severe combined immunodeficiency disease with adenosine deaminase deficiency
British Journal of Haematology 39 (1978); S. 189 - 194

(585) Schwartz, S. A./Choi, Y. S./Shou, L./Good, R. A.
Modulatory effects on immunoglobulin synthesis and secretion by lymphocytes from immunodeficient patients
Journal of Clinical Investigation 59 (1977); S. 1176 - 1187

(586) Schwenk, H. U./Gimpert, E./Plüss, H. J./Pilgrim, U./ Hitzig, W. H.
Lymphocyte markers for B- and T-cells in primary immunodeficiency diseases
Klinische Wochenschrift 52 (1974); S. 426 - 432

(587) Scott, H./Moynahan, E. J./Risdon, R. A./Harvey, B. A. M./Soothill, J. F.
Familial opsonization defect associated with fatal infantile dermatitis, infections, and histiocytosis
Archives of Disease in Childhood 50 (1975); S. 311 - 317

(588) Segal, A. W./Jones, O. T. G.
Neutrophil cytochrome b in chronic granulomatous disease
Lancet 1979 I; S. 1036 - 1037

(589) Segal, A. W./Peters, T. J.
Characterization of the enzyme defect in chronic granulomatous disease
Lancet 1976 I; S. 1363 - 1365

(590) Segal, A. W./Peters, T. J.
Analytical subcellular fractionation of neutrophils from patients with chronic granulomatous disease (Demonstration of the enzyme defect in four cases)
Quarterly Journal of Medicine, New Series 47 (1978); S. 213 - 220

(591) Segal, A. W./Webster, D./Jones, O. T. G./Allison, A. C.
Absence of a newly described cytochrome b from

neutrophils of patients with chronic granulomatous disease
Lancet 1978 II; S. 446 - 449

(592) Seignalet, C./Berthoux, F./Seignalet, J./Michel, F. B.
Hereditary angio-oedema and C3 nephritic factor - HL-A study
Clinical Allergy 9 (1979); S. 527 - 533

(593) Seligmann, M./Brouet, J.-C./Sasportes, M.
Hereditary C2 deficiency associated with common variable immunodeficiency
Annals of Internal Medicine 91 (1979); S. 216 - 217

(594) Seligmann, M./Griscelli, C./Preud'Homme, J.-L./ Sasportes, M./Herzog, C./Brouet, J.-C.
Severe combined immunodeficiency with B lymphocytes and with normal MLC response
in: Birth defects: original article series; Vol. XI, Nr. 1
Bergsma, D. (Hrsg.)
Immunodeficiency in man and animals
Sinauer Ass., Sunderland/USA (1975); S. 154 - 157

(595) Sharma, M. K./Foroozanfar, N./Ala, F. A.
Progressive BCG infection in an immunodeficient child treated with transfer factor
Clinical Immunology and Immunopathology 10 (1978); S. 369 - 380

(596) Sharma, O. P.
Kartagener's syndrome: immunologic studies
New York State Journal of Medicine 72 (1972); S. 1057 - 1061

(597) Shearer, W. T./Wedner, H. J./Strominger, D. B./ Kissane, J./Hong, R.
Successful transplantation of the thymus in Nezelof's syndrome
Pediatrics 61 (1978); S. 619 - 624

(598) Shiomura, T./Ishida, Y./Matsumoto, N./Sasaki, K./ Ishihara, T./Miwa, S.
A case of generalized amyloidosis associated with cyclic neutropenia
Blood 54 (1979); S. 628 - 635

(599) Shokeir, M. H. K.
Short stature, absent thumbs, flat facies, anosmia and combined immune deficiency (CID)
in: Birth defects: original article series; Vol. XIV, Nr. 6 A
Summitt, R. L./Bergsma, D. (Hrsg.)
Cell surface factors, immune deficiencies, twin studies
Liss Inc., New York (1978); S. 103 - 116

(600) Shwachman, H./Diamond, L. K./Oski, F. A./Khaw, K.-T.
The syndrome of pancreatic insufficiency and bone marrow dysfunction
Journal of Pediatrics 65 (1964); S. 645 - 663

(601) Siegal, F. P./Siegal, M./Good, R. A.
Role of helper, suppressor and B-cell defects in the pathogenesis of the hypogammaglobulinemias
New England Journal of Medicine 299 (1978); S. 172 - 178

(602) Siegal, F. P./Wernet, P./Dickler, H. B./Fu, S. M./ Kunkel, H. G.
B lymphocytes lacking surface Ig in patients with immune deficiency: initiation of Ig synthesis in culture in cells of a patient with thymoma
in: Birth defects: original article series; Vol. XI, Nr. 1
Bergsma, D. (Hrsg.)
Immunodeficiency in man and animals
Sinauer Ass., Sunderland/USA (1975); S. 40 - 44

(603) Silverstein, A. M.
Essential hypocomplementemia: report of a case
Blood 16 (1960); S. 1338 - 1341

(604) Simmonds, H. A./Panayi, G. S./Corrigall, V.
A role for purine metabolism in the immune response: adenosine-deaminase activity and deoxyadenosine catabolism
Lancet 1978 I; S. 60 - 63

(605) Simmonds, H. A./Sahota, A./Potter, C. F./Cameron, J. S.
Purine metabolism and immunodeficiency: urinary purine excretion as a diagnostic screening test in adenosine deaminase and purine nucleoside phosphorylase deficiency
Clinical Science and Molecular Medicine 54 (1978); S. 579 - 584

(606) Smith, C. W./Hollers, J. C./Dupree, E./Goldman, A. S./Lord, R. A.
A serum inhibitor of leukotaxis in a child with recurrent infections
Journal of Laboratory and Clinical Medicine 79 (1972); S. 878 - 885

(607) Snyderman, R./Altman, L. C./Frankel, A./Blaese, R. M.
Defective mononuclear leukocyte chemotaxis: a previously unrecognized immune dysfunction. Studies in a patient with chronic mucocutaneous candidiasis
Annals of Internal Medicine 78 (1973); S. 509 - 513

(608) Snyderman, R./Durack, D. T./McCarty, G. A./Ward, F. E./Meadows, L.
Deficiency of the fifth component of complement in human subjects: clinical, genetic and immunologic studies in a large kindred
American Journal of Medicine 67 (1979); S. 638 - 645

(609) Snyderman, R./Pike, M.
Biologic aspects of leukocyte chemotaxis
in: Day, N. K./Good, R. A. (Hrsg.)
Biological amplification systems in immunology (Comprehensive immunology; Band 2)
Plenum Publ. Corp., New York (1977); S. 159 - 181

(610) Snyderman, R./Pike, M. C.
Disorders of leukocyte chemotaxis
(Symposium on the child with recurrent infection)
Pediatric Clinics of North America 24 (1977); S. 377 - 393

(611) Soothill, J. F./Harvey, B. A. M.
Defective opsonization: a common immunity deficiency
Archives of Disease in Childhood 51 (1976); S. 91 - 99

(612) Soothill, J. F./Harvey, B. A. M.
A defect of the alternative pathway of complement
Clinical and Experimental Immunology 27 (1977); S. 30 - 33

(613) Soriano, R. B./South, M. A./Goldman, A. S./Smith, C. W.
Defect of neutrophil motility in a child with recurrent bacterial infections and disseminated cytomegalovirus infection
Journal of Pediatrics 83 (1973); S. 951 - 958

(614) South, M. A./Alford, C. A.
Congenital intrauterine infections: immunodeficiency in congenital infections
in: Stiehm, E. R./Fulginiti, V. A.
Immunologic disorders in infants and children
Saunders Comp., Philadelphia/USA (1973); S. 572 - 575

(615) South, M. A./Montgomery, J. R./Rawls, W. E.
Immune deficiency in congenital rubella and other viral infections
in: Birth defects: original article series; Vol. XI, Nr. 1
Bergsma, D. (Hrsg.)
Immunodeficiency in man and animals
Sinauer Ass., Sunderland/USA (1975); S. 234 - 238

(616) Spector, B. D./Perry, G. S./Gajl-Peczalska, K. J./
Coccia, P./Nesbit, M. E./Kersey, J. H.
Malignancy in children with and without genetically-determined immunodeficiencies
in: Birth defects: original article series; Vol. XIV, Nr. 6 A
Summitt, R. L./Bergsma, D. (Hrsg.)
Cell surface factors, immune deficiencies, twin studies
Liss Inc., New York (1978); S. 85 - 89

(617) Spector, B. D./Perry, G. S./Kersey, J. H.
Genetically determined immunodeficiency diseases (GDID) and malignancy: report from the immunodeficiency-cancer registry
Clinical Immunology and Immunopathology 11 (1978); S. 12 - 29

(618) Spitler, L. E.
Transfer factor therapy in the Wiskott-Aldrich syndrome: results of long-term follow-up in 32 patients
American Journal of Medicine 67 (1979); S. 59 - 66

(619) Spitler, L. E./Levin, A. S./Stites, D. P./Fudenberg, H. H./Pirofsky, B./August, C. S./Stiehm, E. R./Hitzig, W. H./Gatti, R. A.
The Wiskott-Aldrich syndrome: results of transfer factor therapy
Journal of Clinical Investigation 51 (1972); S. 3216 - 3224

(620) Spitzer, R. E.
The complement system
(Symposium on the child with recurrent infection)
Pediatric Clinics of North America 24 (1977); S. 341 - 364

(621) Staal, G. E. J./Stoop, J. W./Zegers, B. J. M./
Siegenbeek van Heukelom, L. H./van der Vlist, M. J. M./Wadman, S. K./Martin, D. W.

Erythrocyte metabolism in purine nucleoside phosphorylase deficiency after enzyme replacement therapy by infusion of erythrocytes
Journal of Clinical Investigation 65 (1980); S. 103 - 108

(622) Steele, R. W./Britton, H. A./Anderson, C. T./Kniker, W. T.
Severe combined immunodeficiency with cartilage-hair hypoplasia: in vitro response to thymosin and thymus reconstitution
Pediatric Research 10 (1976); S. 393 (Abstrakt-Nr. 555)

(623) Steele, R. W./Britton, H. A./Anderson, C. T./Kniker, W. T.
Severe combined immunodeficiency with cartilage-hair hypoplasia: in vitro response to thymosin and attempted reconstitution
Pediatric Research 10 (1976); S. 1003 - 1005

(624) Steele, R. W./Limas, C./Thurman, G. B./Schuelein, M./Bauer, H./Bellanti, J. A.
Familial thymic aplasia: attempted reconstitution with fetal thymus in a millipore diffusion chamber
New England Journal of Medicine 287 (1972); S. 787 - 791

(625) Stehr, K.
Zur Therapie des Antikörpermangel-Syndroms unter besonderer Berücksichtigung von Immunglobulin-Konzentraten
Fortschritte der Medizin 90 (1972); S. 977 - 979 und S. 988

(626) Steinbrinck, W.
Über eine neue Granulationsanomalie der Leukocyten
Deutsches Archiv für klinische Medizin 193 (1948); S. 577 - 581

(627) Stevens, W. J./Peetermans, M. E./van Acker, K. J.
Immunological investigation in adenine phosphoribosyl transferase (APRT) deficiency
Clinical and Experimental Immunology 36 (1979); S. 364 - 370

(628) Stiehm, E. R.
Plasma therapy: an alternative to gamma globulin injections in immunodeficiency
in: Birth defects: original article series; Vol. XI, Nr. 1
Bergsma, D. (Hrsg.)
Immunodeficiency in man and animals
Sinauer Ass., Sunderland/USA (1975); S. 343 - 346

(629) Stiehm, E. R.
Fetal defense mechanisms
American Journal of Diseases of Children 129 (1975); S. 438 - 443

(630) Stiehm, E. R./Fulginiti, V. A.
Immunologic disorders in infants and children
Saunders Comp., Philadelphia/USA (1973)

(631) Stites, D. P./Ishizaka, K./Fudenberg, H. H.
The relationship of IgA and IgE deficiency
in: Birth defects: original article series; Vol. XI, Nr. 1
Bergsma, D. (Hrsg.)
Immunodeficiency in man and animals
Sinauer Ass., Sunderland/USA (1975); S. 151 - 153

(632) Stockley, R. A.
Alpha$_1$-antitrypsin phenotypes in cor pulmonale due to chronic obstructive airways disease
Quarterly Journal of Medicine, New Series 48 (1979); S. 419 - 428

(633) Stoelinga, G. B. A./van Munster, P. J. J./Slooff, J. P.
Antibody deficiency syndrome and autoimmune haemolytic anaemia in a boy with isolated IgM

deficiency (dysimmunoglobulinaemia type 5)
Acta Paediatrica Scandinavica 58 (1969); S. 352 - 362

(634) Stoop, J. W./Ballieux, R. E./Weyers, H. A.
Paraproteinemia with secondary immune globulin deficiency in an infant
Pediatrics 29 (1962); S. 97 - 104

(635) Stoop, J. W./Zegers, B. J. M./Hendrickx, G. F. M./Siegenbeek van Heukelom, L. H./Staal, G. E. J./de Bree, P. K./Wadman, S. K./Ballieux, R. E.
Purine nucleoside phosphorylase deficiency associated with selective cellular immunodeficiency
New England Journal of Medicine 296 (1977); S. 651 - 655

(636) Straub, E.
Antibody deficiency and alopecia
Journal of Pediatrics 91 (1977); S. 516

(637) Straus, M. J./McDaniel, R./Bell, E./Reinhard, E. H.
Hereditary hyposplenia in an adult and immunological implications
Missouri Medicine 73 (1976); S. 78 - 80 und S. 84

(638) Strober, W./Krakauer, R./Klaeveman, H. L./Reynolds, H. Y./Nelson, D. L.
Secretory component deficiency: a disorder of the IgA immune system
New England Journal of Medicine 294 (1976); S. 351 - 356

(639) Stroud, R. M./Nagaki, K./Pickering, R. J./Gewurz, H./Good, R. A./Cooper, M. D.
Sub-units of the first complement component in immunologic deficiency syndromes: independence of C1s and C1q
Clinical and Experimental Immunology 7 (1970); S. 133 - 137

(640) Stuart, M. J./Tomar, R. H./Miller, M. L./Davey, F. R.
Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. A familial immunodeficiency syndrome?
JAMA 239 (1978); S. 939 - 942

(641) Sugimoto, T./Sawada, T./Tozawa, M./Kidowaki, T./Kusunoki, T./Yamaguchi, N.
Plasma levels of carcinoembryonic antigen in patients with ataxia-telangiectasia
Journal of Pediatrics 92 (1978); S. 436 - 439

(642) Sussman, M./Jones, J. H./Almeida, J. D./Lachmann, P. J.
Deficiency of the second component of complement associated with anaphylactoid purpura and presence of mycoplasma in the serum
Clinical and Experimental Immunology 14 (1973); S. 531 - 539

(643) Sveger, T.
Liver disease in alpha$_1$-antitrypsin deficiency detected by screening of 200,000 infants
New England Journal of Medicine 294 (1976); S. 1316 - 1321

(644) Tamaoki, N./Hata, J.
Differentation of thymus epithelium in nude mice and human immunodeficiency
in: Kobayashi, N. (Hrsg.)
Immunodeficiency
University Park Press, Baltimore/USA (1978); S. 133 - 140

(645) Tedesco, F./Bardare, M.
C8 deficiency: a new case report
Pathologie - Biologie 25 (1977); S. 403

(646) Teller, W. M.
Zur Systematik, Diagnostik und Therapie angeborener (primärer) Immuninsuffizienzen
Deutsche medizinische Wochenschrift 96 (1971); S. 1139 - 1142

(647) Thong, Y. H./Robertson, E. F./Rischbieth, H. G./ Smith, G. J./Binns, G. F./Cheney, K./Pollard, A. C.
Successful restoration of immunity in the DiGeorge syndrome with fetal thymic epithelial transplant
Archives of Disease in Childhood 53 (1978); S. 580 - 584

(648) Tiller, T. L./Buckley, R. H.
Transient hypogammaglobulinemia of infancy: review of the literature, clinical and immunologic features of 11 new cases, and long-term follow-up
Journal of Pediatrics 92 (1978); S. 347 - 353

(649) Tilz, G. P.
Neue Erkenntnisse über das lymphozytäre System am Menschen:
Teil II: Die Charakterisierung von humanen T- und B-Lymphozyten und deren Bedeutung für die praktische Medizin
Deutsche medizinische Wochenschrift 99 (1974); S. 518 - 523

(650) Tobler, R./Cottier, H.
Familiäre Lymphopenie mit Agammaglobulinämie und schwerer Moniliasis. Die "essentielle Lymphocytophthise" als besondere Form der frühkindlichen Agammaglobulinämie
Helvetica Paediatrica Acta 13 (1958); S. 313 - 338

(651) Tomasi, T. B./Grey, H. M.
Structure and function of immunoglobulin A
Progress in Allergy Vol. 16, Karger Verlag, Basel (1972); S. 81 - 213

(652) Tomkin, G. H./Mawhinney, H./Nevin, N. C.
Isolated absence of IgA with autosomal dominant inheritance
Lancet 1971 II; S. 124 - 125

(653) Torisu, M./Sonozaki, H./Inai, S./Arata, M.

Deficiency of the fourth component of complement in man
Journal of Immunology 104 (1970); S. 728 - 737 .

(654) Touraine, J.-L./Betuel, H./Souillet, G./Jeune, M.
Combined immunodeficiency disease associated with absence of cell-surface HLA-A and -B antigens
Journal of Pediatrics 93 (1978); S. 47 - 51

(655) Touraine, J.-L./Kiszkiss, D. F./Choi, Y. S./Good, R. A.
T cells in immunodeficiencies as evaluated by an antihuman T-cell serum
in: Birth defects: original article series; Vol. XI, Nr. 1
Bergsma, D. (Hrsg.)
Immunodeficiency in man and animals
Sinauer Ass., Sunderland/USA (1975); S. 22 - 27

(656) Touraine, J. L./Touraine, F./Dutruge, J./Gilly, J./ Colon, S./Gilly, R.
Immunodeficiency diseases:
I. T-lymphocyte precursors and T-lymphocyte differentation in partial DiGeorge syndrome
Clinical and Experimental Immunology 21 (1975); S. 39 - 46

(657) Trotta, P. P./Smithwick, E. M./Balis, M. E.
A normal level of adenosine deaminase activity in the red cell lysates of carriers and patients with severe combined immunodeficiency disease
Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 73 (1976); S. 104 - 108

(658) Tursz, T./Preud'Homme, J. L./Seligmann, M.
Lymphocytotoxic antibodies to B cells in a patient with hypogammaglobulinemia and ulcerative colitis
in: Kobayashi, N. (Hrsg.)
Immunodeficiency
University Park Press, Baltimore/USA (1978); S. 163 - 171

(659) Twomey, J. J.
An immunologic classification of pernicious anemia
in: Birth defects: original article series; Vol. XI, Nr. 1
Bergsma, D. (Hrsg.)
Immunodeficiency in man and animals
Sinauer Ass., Sunderland/USA (1975); S. 215 - 218

(660) Tympner, K.-D.
Immunstatus bei chronischen Infekten der oberen Luftwege im Kindesalter
Münchener medizinische Wochenschrift 120 (1978); S. 1055 - 1056

(661) Tympner, K.-D./Neuhaus, F.
Immunantwort des Neugeborenen
Die gelben Hefte XIII (1973); S. 24 - 29

(662) Tympner, K.-D./Neuhaus, F.
Immunmangel bei Kindern
Verlag Urban & Schwarzenberg, München - Berlin - Wien (1976)

(663) Uchida, T./Kariyone, S.
Intravascular granulocyte kinetics and spleen size in patients with neutropenia and chronic splenomegaly
Journal of Laboratory and Clinical Medicine 82 (1973); S. 9 - 19

(664) Ugazio, A. G./Jayakar, S. D./Marcioni, A. F./Duse, M./Monafo, V./Pasquali, F./Burgio, G. R.
Immunodeficiency in Down's syndrome: relationship between presence of human thyroglobulin antibodies and HBsAg carrier status
European Journal of Pediatrics 126 (1977); S. 139 - 146

(665) Ugazio, A. G./Maccario, R./Duse, M./Burgio, G. R.
T-lymphocyte deficiency in Down syndrome
Lancet 1977 I; S. 1062

(666) Undritz, E.
Die Alius-Grignaschi-Anomalie: Der erblich-konstitutionelle Peroxydasedefekt der Neutrophilen und Monozyten
Blut 14 (1966); S. 129 - 136

(667) de Vaal, O. M./Seynhaeve, V.
Reticular dysgenesia
Lancet 1959 II; S. 1123 - 1125

(668) Valenzuela, R./Morningstar, W. A./Makker, S. P.
The renal pathology of Chediak-Higashi disease: usefulness of the urinary sediment as a confirmatory diagnostic test
Human Pathology 8 (1977); S. 230 - 232

(669) Valone, F. H.
Modulation of human neutrophil and eosinophil polymorphonuclear leukocyte chemotaxis: an analytical review
Clinical Immunology and Immunopathology 15 (1980); S. 52 - 65

(670) Vanheule, R./De Cree, J./Adriaenssens, K./De Hauwere, R.
Levamisole therapy for cellular immunologic deficiency with high IgE values
Acta Paediatrica Belgica 29 (1976); S. 41 - 46

(671) Vassalli, J.-D./Granelli-Piperno, A./Griscelli, C./Reich, E.
Specific protease deficiency in polymorphonuclear leukocytes of Chediak-Higashi syndrome and beige mice
Journal of Experimental Medicine 147 (1978); S. 1285 - 1290

(672) Virelizier, J.-L./Hamet, M./Ballet, J.-J./Reinert, P./Griscelli, C.
Impaired defense against vaccinia in a child with T-lymphocyte deficiency associated with inosine

phosphorylase defect
Journal of Pediatrics 92 (1978); S. 358 - 362

(673) Vivell, O./Tympner, K. D.
Immunologie und Immunpathologie
in: Wiskott, A. (Hrsg.)
Lehrbuch der Kinderheilkunde/Keller - Wiskott
Thieme Verlag, Stuttgart (1977)

(674) Vogler, L. B./Pearl, E. R./Gathings, W. E./Lawton, A. R./Cooper, M. D.
B lymphocyte precursors in bone-marrow in immunoglobulin deficiency diseases
Lancet 1976 II; S. 376

(675) Vorlaender, K.-O. v. (Hrsg.)
Praxis der Immunologie: Grundlagen, Methoden, Klinik
Thieme Verlag, Stuttgart (1976)

(676) Wahl, R./Meo, T./Shreffler, D./Miller, W./Atkinson, J. P./Schultz, J./Osterland, C. K.
C2 deficiency and a lupus erythematosus-like illness: family re-evaluation
Annals of Internal Medicine 90 (1979); S. 717 - 718

(677) Wahn, V./Baensch, A./Jürgens, H./Göbel, U.
Das Komplement-System in der Diagnostik von Erkrankungen im Kindesalter
Der Kinderarzt 10 (1979); S. 1826 - 1828

(678) Waldman, J. D./Rosenthal, A./Smith, A. L./Shurin, S./Nadas, A. S.
Sepsis and congenital asplenia
Journal of Pediatrics 90 (1977); S. 555 - 559

(679) Waldmann, T. A./Broder, S./Blaese, R. M.
Defective immunoregulatory T cell function in human disease
in: Kobayashi, N. (Hrsg.)
Immunodeficiency
University Park Press, Baltimore/USA (1978); S. 55 - 63

(680) Waldmann, T. A./Broder, S./Blaese, R. M./Durm, M./
Blackman, M./Strober, W.
Role of suppressor T cells in pathogenesis of common
variable hypogammaglobulinaemia
Lancet 1974 II; S. 609 - 613

(681) Waldmann, T. A./Broder, S./Krakauer, R./MacDermott,
R. P./Durm, M./Goldman, C./Meade, B.
The role of suppressor cells in the pathogenesis of
common variable hypogammaglobulinemia and the
immunodeficiency associated with myeloma
Federation Proceedings; Federation of American
Societies for Experimental Biology 35 (1976); S.
2067 - 2072

(682) Waldmann, T. A./McIntire, K. R.
Serum-alpha-fetoprotein levels in patients with
ataxia-telangiectasia
Lancet 1972 II; S. 1112 - 1115

(683) Waldmann, T. A./Strober, W./Blaese, R. M./Terry, W.
D.
Immunoglobulin metabolism in disease
in: Birth defects: original article series; Vol. XI,
Nr. 1
Bergsma, D. (Hrsg.)
Immunodeficiency in man and animals
Sinauer Ass., Sunderland/USA (1975); S. 87 - 94

(684) Wara, D. W.
Laboratory diagnosis of immunodeficiency disease
(Symposium on the child with recurrent infection)
Pediatric Clinics of North America 24 (1977); S. 329
- 339

(685) Wara, D. W./Ammann, A. J.
The in vitro and in vivo effect of thymosin in
primary immunodeficiency disease
Pediatric Research 10 (1976); S. 394 (Abstrakt-Nr.
558)

(686) Wara, D. W./Ammann, A. J.
Thymosin treatment of children with primary immunodeficiency disease
Transplantation Proceedings X (1978); S. 203 - 209

(687) Ward, P. A./Schlegel, R. J.
Impaired leucotactic responsiveness in a child with recurrent infections
Lancet 1969 II; S. 344 - 347

(688) Ward, P. A./Talamo, R. C.
Deficiency of the chemotactic factor inactivator in human sera with α_1-antitrypsin deficiency
Journal of Clinical Investigation 52 (1973); S. 516 - 519

(689) Webster, A. D. B./Brostoff, J.
D. N. C. B. contact sensitivity in primary hypogammaglobulinaemia
Lancet 1976 I; S. 1302

(690) Webster, A. D. B./Efter, T./Asherson, G. L.
Escherichia coli antibody: a screening test for immunodeficiency
British Medical Journal 1974 III; S. 16 - 18

(691) Webster, A. D. B./Kenwright, S./Ballard, J./Shiner, M./Slavin, G./Levi, A. J./Loewi, G./Asherson, G. L.
Nodular lymphoid hyperplasia of the bowel in primary hypogammaglobulinaemia: study of in vivo and in vitro lymphocyte function
Gut 18 (1977); S. 364 - 372

(692) Webster, A. D. B./North, M./Allsop, J./Asherson, G. L./Watts, R. W. E.
Purine metabolism in lymphocytes from patients with primary hypogammaglobulinaemia
Clinical and Experimental Immunology 31 (1978); S. 456 - 463

(693) Wedgwood, R. J./Ochs, H. D./Davis, S. D.
The recognition and classification of immunodeficiency diseases with bacteriophage ØX174 .
in: Birth defects: original article series; Vol. XI, Nr. 1
Bergsma, D. (Hrsg.)
Immunodeficiency in man and animals
Sinauer Ass., Sunderland/USA (1975); S. 331 - 338

(694) Weening, R. S./Roos, D./Schaik, M. L. J. van
Defective initiation of the metabolic stimulation in phagocytizing granulocytes
in: Güttler, F. u. a. (Hrsg.)
Inborn errors of immunity and phagocytosis
MTP Press Limited, Falcon House/England (1979); S. 287 - 295

(695) Weinberg, A. G./Wright, C. G.
Stapedial hypoplasia in partial DiGeorge's syndrome
American Journal of Diseases of Children 132 (1978); S. 815 - 816

(696) Wellek, B./Opferkuch, W.
A naturally occurring C7-inactivator in a case of C7-deficiency in man and in normal human serum
Federation Proceedings; Federation of American Societies for Experimental Biology 33 (1974); S. 648 (Artikel-Nr. 2473)

(697) Wellek, B./Opferkuch, W.
A case of deficiency of the seventh component of complement in man
Clinical and Experimental Immunology 19 (1975); S. 223 - 235

(698) Wells, J. V./Michaeli, D./Fudenberg, H. H.
Autoimmunity in selective IgA deficiency
in: Birth defects: original article series; Vol. XI, Nr. 1
Bergsma, D. (Hrsg.)
Immunodeficiency in man and animals
Sinauer Ass., Sunderland/USA (1975); S. 144 - 146

(699) West, C. D./Hong, R./Holland, N. H.
Immunoglobulin levels from the newborn period to adulthood and in immunoglobulin deficiency states
Journal of Clinical Investigation 41 (1962); S. 2054 - 2064

(700) Western, K. A./Perera, D. R./Schultz, M. G.
Pentamidine isethionate in the treatment of pneumocystis carinii pneumonia
Annals of Internal Medicine 73 (1970); S. 695 - 702

(701) Weston, W. L.
Cutaneous manifestations of defective host defenses (Symposium on the child with recurrent infection)
Pediatric Clinics of North America 24 (1977); S. 395 - 407

(702) Whaley, K./Thompson, R. A.
Requirements for β1H globulin and C3b inactivator in the control of the alternative complement pathway in human serum
Immunology 35 (1978); S. 1045 - 1049

(703) Whisnant, J. K./Treadwell, E. L./Mohanakumar, T./Wilfert, C. M./Buckley, R. H.
Prolonged CNS viral infection with ECHO 30 in an agammaglobulinemic child with intact cell-mediated immunity
Pediatric Research 9 (1975); S. 336 (Abstrakt-Nr. 480)

(704) White, J. G.
Platelet microtubules and giant granules in the Chediak-Higashi syndrome
American Journal of Medical Technology 44 (1978); S. 273 - 278

(705) Wiig, J. N.
Electrophoresis of lymphoid cells: a study of Bruton type of agammaglobulinaemia, thymic dysplasia, chronic lymphatic leukaemia and of normal human thymocytes

Clinical and Experimental Immunology 19 (1975); S. 159 - 165

(706) Wild, J. H./Zvaifler, N. J./Müller-Eberhard, H. J./ Wilson, C. B.
C3 metabolism in a patient with deficiency of the second component of complement (C2) and discoid lupus erythematosus
Clinical and Experimental Immunology 24 (1976); S. 238 - 248

(707) Wilfert, C. M./Buckley, R. H./Mohanakumar, T./ Griffith, J. F./Katz, S. L./Whisnant, J. K./ Eggleston, P. A./Moore, M./Treadwell, E./Oxman, M. N./Rosen, F. S.
Persistent and fatal central-nervous-system echovirus infections in patients with agamma-globulinemia
New England Journal of Medicine 296 (1977); S. 1485 - 1489

(708) Wilson, R./Mastromarino, A.
Gnotobiotic human infants
American Journal of Clinical Nutrition 30 (1977); S. 1896 - 1903

(709) Wilson, W. G./Aylsworth, A. S./Folds, J. D./ Whisnant, J. K.
Cartilage-hair hypoplasia (metaphyseal chondro-dysplasia, type McKusick) with combined immune deficiency: variable expression and development of immunologic functions in sibs
in: Birth defects: original article series; Vol. XIV, Nr. 6 A
Summitt, R. L./Bergsma, D. (Hrsg.)
Cell surface factors, immune deficiencies, twin studies
Liss Inc., New York (1978); S. 117 - 129

(710) Winkelstein, J. A./Drachman, R. H.
Phagocytosis
(Symposium on infectious disease)

Pediatric Clinics of North America 21 (1974); S. 551 - 569

(711) Winkelstein, J. A./Kurlandsky, L. E./Swift, A. J.
Defective activation of the third component of complement in the sera of newborn infants
Pediatric Research 13 (1979); S. 1093 - 1096

(712) Wiskott, A.
Familiärer, angeborener Morbus Werlhofii?
Monatsschrift für Kinderheilkunde 68 (1937); S. 212 - 216

(713) Witemeyer, S./Epps, D. E. van
A familial defect in cellular chemotaxis associated with redheadedness and recurrent infection
Journal of Pediatrics 89 (1976); S. 33 - 37

(714) Witemeyer, S. B./Bankhurst, A. D./Williams, R. C.
Studies on the suppression of normal B-cell maturation by peripheral blood cells from patients with acquired hypogammaglobulinemia and from normal neonates
Clinical Immunology and Immunopathology 6 (1976); S. 312 - 317

(715) Wochner, R. D./Drews, G./Strober, W./Waldmann, T. A.
Accelerated breakdown of immunoglobulin G (IgG) in myotonic dystrophy: a hereditary error of immunoglobulin catabolism
Journal of Clinical Investigation 45 (1966); S. 321 - 329

(716) Wolf, J./Anderson, J. A./Reid, R. H./Weiss, L./Lightbody, J. J.
Syndrome of cellular immunodeficiency with immunoglobulins associated with adenosine deaminase deficiency
Pediatric Research 10 (1976); S. 394 (Abstrakt-Nr. 559)

(717) Wolski, K. P./Schmid, F. R./Mittal, K. K.
Genetic linkage between the HL-A system and a deficit of the second component (C2) of complement
Science 188 (1975); S. 1020 - 1022

(718) Wood, C. B. S.
Immunodeficiency in children
Proceedings (bzw. Journal) of the Royal Society of Medicine 70 (1977); S. 858 - 860

(719) Wright, D. G./Kirkpatrick, C. H./Gallin, J. I.
Effects of levamisole on normal and abnormal leukocyte locomotion
Journal of Clinical Investigation 59 (1977); S. 941 - 950

(720) Yount, J./Nichols, P./Ochs, H. D./Hammar, S. P./Scott, C. R./Chen, S.-H./Giblett, E. R./Wedgwood, R. J.
Absence of erythrocyte adenosine deaminase associated with severe combined immunodeficiency
Journal of Pediatrics 84 (1974); S. 173 - 177

(721) Yount, W. J.
Imbalances of IgG subclasses and gene defects in patients with primary hypogammaglobulinemia
in: Birth defects: original article series; Vol. XI, Nr. 1
Bergsma, D. (Hrsg.)
Immunodeficiency in man and animals
Sinauer Ass., Sunderland/USA (1975); S. 99 - 107

(722) Yount, W. J./Utsinger, P. D./Gatti, R. A./Good, R. A.
Immunoglobulin classes, IgG subclasses, Gm genetic markers, and C1q following bone marrow transplantation in X-linked combined immunodeficiency
Journal of Pediatrics 84 (1974); S. 193 - 199

(723) Zabucchi, G./Cramer, R./Soranzo, M. R./Tamaro, P./Panizon, F.

Biochemical studies on the leukocytes in Chediak-Higashi syndrome
Acta Haematologica 58 (1977); S. 50 - 57

(724) Zadik, Z./Levin, S./Prager-Lewin, R./Laron, Z.
Gonadal dysfunction in patients with ataxia telangiectasia
Acta Paediatrica Scandinavica 67 (1978); S. 477 - 479

(725) Zaldivar, N. M./Papageorgiou, P. S./Kafee, S./Glade, P. R.
The use of transfer factor in a patient with agammaglobulinemia
Pediatric Research 9 (1975); S. 541 - 547

(726) Zegers, B. J. M./Stoop, J. W./Hendrickx, G. F. M./Wadman, S. K./Staal, G. E. J.
Purine nucleoside phosphorylase deficiency associated with cellular immunodeficiency: immunological studies during treatment
in: Güttler, F. u. a. (Hrsg.)
Inborn errors of immunity and phagocytosis
MTP Press Limited, Falcon House/England (1979); S. 137 - 145

(727) Ziegler, J. B./Alper, C. A./Rosen, F. S./Lachmann, P. J./Sherington, L.
Restoration by purified C3b inactivator of complement-mediated function in vivo in a patient with C3b inactivator deficiency
Journal of Clinical Investigation 55 (1975); S. 668 - 672

(728) Zintl, F.
Immundefekterkrankungen im Kindesalter
Zeitschrift für die gesamte Innere Medizin und ihre Grenzgebiete 32 (1977); S. 523 - 528

(729) Zucker-Franklin, D./L'Esperance, P./Good, R. A.
Congenital neutropenia: an intrinsic cell defect demonstrated by electron microscopy of soft agar colonies
Blood 49 (1977); S. 425 - 436

(730) Cunningham-Rundles, C./Brandeis, W. E./Safai, B./
O'Reilly, R./Day, N. K./Good, R. A.
Selective IgA deficiency and circulating immune complexes containing bovine proteins in a child with chronic graft versus host disease
American Journal of Medicine 67 (1979); S. 883 - 890

(731) German, J.
Bloom's syndrome:
II. The prototype of human genetic disorders predisposing to chromosome instability and cancer
in: German, J. (Hrsg.)
Chromosoms and cancer
Wiley & Sons, New York (1974); S. 601 - 617

(732) Török, E./Földes, G./Frank, K./Kereszty, M./Kiss, P./Molnár, A./Révész, T./Rosner, E./Szigeti, R./Török, I.
Zur Frage der Acrodermatitis enteropathica
Monatsschrift für Kinderheilkunde 126 (1978); S. 174 - 178

(733) Göbel, U.
ABO-Inkompatibilität und Icterus neonatorum
Thieme Verlag Stuttgart (1976)

12 Stichwörterverzeichnis

	Seite
Abt-Letterer-Siwe-Syndrom	115
Adenin-Phosphoribosyltransferase	100, 117
Adenosindesaminasemangel	99
"Agammaglobulinämie"	23
Agranulocytose, familiäre ... (Typ Kostmann)	143
Aktinfilamente, Dysfunktion der kontraktilen ...	184
Akrodermatitis enteropathica	262
Alpha-1-Antitrypsinmangel	241
Alpha-Fetoprotein bei der Ataxia teleangiectatica	78
Amniocentese	279
Anämien, aplastische ... vom Typ Fanconi	49
Sichelzellanämie	238
Antigene, karzino-embryonale ... bei der Ataxia teleangiectatica	78
Ascorbinsäure und Chediak-Higashi-Syndrom	174
Ataxia teleangiectatica	72
Atopien	292
Atransferrinämie	245
Autoimmunerkrankungen	292
Bakterienabtötung	131
bei der progressiv septischen Granulomatose	155
Beckwith-Wiedemann-Syndrom (Exomphalos-Makroglossie-Gigantismus-Syndrom)	261
Behcet'sche Krankheit	42
Bloom-Syndrom	252
B-Lymphocyten	3, 10
Entwicklung der ...	6
Untersuchungen im ...-System	267
Candidiasis, chronische mukokutane ...	69
Chandra-Syndrom (Kartagener-Syndrom)	259
Chediak-Higashi-Syndrom	170
Chemotaxis	128
Störungen der ...	177, 182
Störungen durch Seruminhibitoren	185
Chromosomenanomalien	291
Diagnose der Immundefekte	265

	Seite
DiGeorge-Syndrom	56
DNA-Reparaturmechanismus, gestörter ... bei der Ataxia teleangiectatica	80, 81
gestörter ... beim Bloom-Syndrom	253
DNCB (2,4-Dinitrochlorbenzol)	272
Donohué-Syndrom (Leprechaunismus)	109
Dubowitz-Syndrom	109
"Dysgammaglobulinämie"	31
Dysgenesie, retikuläre ...	113
Dyskeratose, kongenitale ... (Zinsser-Engman-Cole-Syndrom)	250
Dystrophia Myotonica	50
Endokrinopathien bei der Ataxia teleangiectatica	74
... bei der chronisch mukokutanen Candidiasis	70
Exomphalos-Makroglossie-Gigantismus-Syndrom (Beckwith-Wiedemann-Syndrom)	261
Gammaglobulingabe	28, 285
Genetische Beratung	278
Glukose-6-Phosphatdehydrogenasemangel	150
Glutathionperoxidase verminderte Aktivität der ...	157
Granulomatose, progressiv septische ...	150
GvH-Reaktion (Graft-versus-Host-Reaktion)	94, 281, 282
Häufigkeit der Immunstörungen	289
Hereditäres angioneurotisches Ödem (C1-Inhibitor-mangel)	202
Herz- und Gefäßmißbildungen beim DiGeorge-Syndrom	57
... beim Ivemark-Syndrom	237
Hiob-Syndrom (Job-Syndrom)	177
Histiocytose, lipochrome ...	164
HLA-Typen	290
... beim IgA-Mangel	38
... beim C2-Mangel	211
... beim C4-Mangel	209
Hypogammaglobulinämie	
"erworbene" ... ("Agammaglobulinämie")	23
kongenitale ... ("Agammaglobulinämie")	23
transitorische ... im Säuglingsalter	18
variable ...	49

	Seite
X-chromosomal vererbte ... (Typ Bruton)	23
... und Thymom	123
Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase	100, 117
IgA	12
selektiver IgA-Mangel	32
selektiver Mangel des Serum-IgA	34
IgA-Mangel bei der Ataxia teleangiectatica	76
IgA-Mangel beim Schwartz-Jampel-Syndrom	258
IgA-Vermehrung beim Wiskott-Aldrich-Syndrom	83
IgD	12
IgE	12
IgE-Mangel bei der Ataxia teleangiectatica	76
Hyperimmunglobulinämie E	177
IgG	12
IgM	12
IgM-Mangel	43
Hyperimmunglobulinämie M	46
Immunglobuline	12
Auftreten der ...	8
altersabhängige Mittelwerte	14
Bestimmung der Qualität und Quantität	267
Hyperkatabolismus der ... beim Wiskott-Aldrich-Syndrom	83
Immunologische Amnesie	120
Immunstörungen, variable ...	49
(schwere) kombinierte ...	88
Ingestion der Fremdpartikel	131
Ivemark-Syndrom	237
Job-Syndrom (Hiob-Syndrom)	177
Kappenbildung (capping), Störung der ...	118
Kartagener-Syndrom (Chandra-Syndrom)	259
Kell-Blutgruppenmerkmale und progressiv septische Granulomatose	160
Killerzellen	7
Knorpel-Haar-Hypoplasie	109
Komplementfaktoren	133
C1q-Mangel	196
C1r-Mangel	199

	Seite
C1s-Mangel	201
C1-Inhibitormangel (Hereditäres angioneurotisches Ödem)	202
C2-Mangel	210
C3-Mangel	213
C3-Hyperkatabolismus vom Typ I (C3b-Inaktivatormangel)	215
C3-Hyperkatabolismus vom Typ II	217
C4-Mangel	207
C5-Mangel	219
C5-Dysfunktion	221
C6-Mangel	225
C7-Mangel	227
C8-Mangel	229
C9-Mangel	230
kombinierte Defekte der ...	231
Untersuchungen im ...-System	274
LDCF beim Wiskott-Aldrich-Syndrom	85
Leiner, seborrhoisches Ekzem ...	221
Lesch-Nyhan-Syndrom	117
Levamisol	181, 255
Louis-Bar-Syndrom (Ataxia teleangiectatica)	72
Lymphocytotoxine	120
Lymphohistiocytose, familiäre erythrophagocytäre ...	115
Lymphopenie, episodische ... mit Lymphocytotoxin	120
Malignome	295
Mannosidose	256
Milzagenesie bzw. -hypoplasie	237
Morbus Down	247
Myeloperoxidasemangel	167
Neutropenien	141
chronische ...	144
Immunneutropenien	142
Neutropenien bei der familiären Agranulocytose (Typ Kostmann)	143
... beim Shwachman-Syndrom	254
zyklische ...	143
Nezelof-Syndrom	105

	Seite
Nitroblau-Tetrazolium-Reduktionstest (NBT-Test)	276
Nodulär-lymphatische Hyperplasien beim IgA-Mangel	37
... bei variablen Immunstörungen	51
Nukleosidphosphorylasemangel	62
Opsonisierung	131
Pelger-Huëtsche Kernanomalie	187
Phagocytose	128
... bei Neugeborenen	132
Untersuchungen im ...-System	274
Plasmagabe	281, 286
Progressiv septische Granulomatose	150
Properdinsystem	134
Störungen im ...	232
Purin-5'-Nukleotidase	63, 117
Pyruvatkinaseveränderungen	193
Riesengranula beim Chediak-Higashi-Syndrom	171
Schwartz-Jampel-Syndrom	258
Schweizer Form des SCID	89
SCID	88
Sekret-IgA	32
Fehlen des ...	41
Sekretionskomponente, Fehlen der ...	41
Shwachman-Syndrom	254
Stammzellen, hämatopoetische ...	6
(Steinbrinck-) Chediak-Higashi-Syndrom	170
Syndrom der trägen Leukocyten (lazy-leukocyte syndrome)	182
Therapie der Immunstörungen	94, 280
Thymom und Hypogammaglobulinämie	123
Thymosingabe	283
Thymusaplasie bzw. -hypoplasie (DiGeorge-Syndrom)	56
T-Lymphocyten	7, 10
Entwicklung der ...	6
Untersuchungen im ...-System	271
Transcobalamin-II-Mangel	30
Transferfaktorgabe	283
Transplantationen von Knochenmark	94, 281
... von Knochenmark bei SCID	94, 281
... von fetalen Leberzellen	95, 282

Seite

... von fetalen Thymusdrüsen 60, 95, 283
Tuftsinmangel 188 .
Verteilung der Immunstörungen 289
Wiskott-Aldrich-Syndrom 82
Xeroderma pigmentosum 80
Zinkmangel 262
Zinsser-Engman-Cole-Syndrom (Kongenitale Dyskeratose) 250
Zwergwuchs, kurzgliedriger ... und Immundefekte 109
Bloom-Syndrom 252
Schwartz-Jampel-Syndrom 258

D a n k s a g u n g

Hiermit möchte ich Herrn Prof. Dr. U. Göbel aus der Kinderklinik der Universität Düsseldorf für die Überlassung des Themas und die Durchsicht der Arbeit sowie für seine Verbesserungsvorschläge danken.
Außerdem darf ich mich ganz besonders bei Herrn Dr. V. Wahn, zur Zeit am Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre in New York, bedanken, der mir mit zahlreichen Anregungen und Ratschlägen die Fertigstellung der Arbeit in der vorliegenden Form ermöglicht hat.

L e b e n s l a u f

24. Mai 1952	Geburt in Rheinhausen als Sohn der Eheleute Johannes und Christina Haffner
1958 - 1966	Besuch einer Volksschule
1966 - 1968	Besuch einer Kaufmännischen Berufsfachschule (Handelschule)
1968 - 1972	Ausbildung und Tätigkeit im mittleren Dienst der Landesfinanzverwaltung Nordrhein-Westfalen
1971 - 1974	Besuch des Abendgymnasiums der Stadt Duisburg
ab April 1975	Studium der Medizin an der Universität Düsseldorf

Michael Haffner